

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

115

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 24 décembre 1896, à 1 heure

PAR

MANUEL MORILLO (Hijo)

Né à Puerto Plata (République Dominicaine), le 21 Juin 1873,
Ancien externe des hôpitaux de Paris.



LA SÉRORÉACTION

ET LE

SÉRODIAGNOSTIC



Président : M. PROUST.

Juges : MM. $\left\{ \begin{array}{l} \text{LE DENTU.} \\ \text{HARTMANN, CHARRIN, agrégés.} \end{array} \right.$

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
différentes parties de l'enseignement médical.*

PARIS

PAUL DELMAR

29, Rue des Boulangers, 29

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 24 décembre 1896, à 1 heure

PAR

MANUEL MORILLO (Hijo)

Né à Puerto Plata (République Dominicaine), le 21 Juin 1873,
Ancien externe des hôpitaux de Paris.



LA SÉRORÉACTION

ET LE

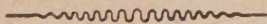
SÉRODIAGNOSTIC



Président : M. PROUST.

Juges : MM. { LE DENTU.
HARTMANN, CHARRIN, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
différentes parties de l'enseignement médical.*



PARIS

PAUL DELMAR

29, Rue des Boulangers, 29

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Histoire naturelle médicale	N...
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	N...
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LABOULBENE.
Clinique médicale.	N...
Maladie des enfants.	DIEULAFOY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	POTAIN.
Clinique des maladies cutanées et sy- philitiques.	JACCOUD.
Clinique des maladies du système nerveux	HAYEM.
Clinique chirurgicale.	GRANCHER.
Clinique des malad. des voies urinaires	JOFFROY.
Clinique ophtalmologique.	FOURNIER.
Clinique d'accouchement	RAYMOND.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAX.
	BERGER.
	GUYON.
	PANAS.
	TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. N...,

Agrégés en exercice.

MM. ACHARD	MM. GAUCHER	MM. MARIE	MM. SEBILEAU
ALBARRAN	GILBERT	MENETRIER	THIERRY
ANDRÉ	GILLE DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER	TUFFIER
BONNAIRE	GLEY	POIRIER, chef des travaux anatomiques	VARNIER.
BROCA	HARTMANN	RETTERER	WALTHER
CHANTEMESSE	HEIM	RÉMY	WEISS
CHARRIN.	LEJARS	RICARD	WIDAL
CHASSEVANT	LETULLE	ROGER	WURTZ
DELBET.	MARFAN		

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mi Padre

Querido papá, cumpliendo no solo con un deber de gratitud, sino tambien satisfaciendo un impulso moral irresistible, te dedico mi Tesis, como una pálida muestra de mi cariño. Acójela benevolamente y ve en ella la primer revelación de mis propósitos para contigo.

Tu hijo,

MANUEL.

AL GÉNÉRAL ULISES HEUREAUX

Présidente de la
Republica Dominicana.

Général,

Hoy al llegar á la realización de mis ideales hay un recuerdo dulcemente hermanado á mi triunfo y es el de Ud, que con su valiosa protección y sanos consejos ha coadyuvado á esta obra. Me honro altamente dedicándole mi Tesis, como la expresion más encendida de mi gratitud y como una débil demostración de mi lealtad.

D^r MORILLO.

AU GOUVERNEMENT

de la

RÉPUBLIQUE DOMINICAINE

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MERE
ET DE MA GRAND'MÈRE PATERNELLE

A MA GRAND'MÈRE

A MA TANTE YCELSA M. DE SANCHEZ

A MES ^{GRANDS} FRÈRE ET SŒUR

MANUEL ET DOLORES

A MON PARRAIN M^r. A^{te} DE PEÑA

A MONSIEUR et MADAME ROSENDO GRULLON

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PROUST

Professeur d'hygiène à la Faculté de médecine de Paris,
Inspecteur général des services sanitaires,
Membre de l'Académie de Médecine de Paris
et du comité consultatif d'hygiène publique,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Commandeur de la Légion d'Honneur.



AVANT PROPOS

Voici que nous sommes arrivé au terme de notre scolarité médicale. Notre devoir est d'adresser en cette circonstance, nos très respectueux remerciements à nos Maîtres de la Faculté de Médecine et des hôpitaux de Paris. Nous emporterons dans notre pays un reconnaissant souvenir de la bienveillance inépuisable que les Maîtres de la Science Médicale Française nous ont toujours témoignée. Non seulement ils nous ont enseigné, mais aussi ils nous ont donné le goût de l'observation et de l'étude : nous saurons l'exercer, car le champ de l'étude s'élargit à mesure qu'on y croit avancer.

Qu'il nous soit permis de remercier en particulier ceux qui ont été de plus près nos maîtres.

Nous rendons hommage à la mémoire du

professeur Peter, nous sommes heureux d'avoir pu commencer nos études à temps pour profiter de ses derniers mois d'enseignement.

Nous sommes heureux de prier notre premier maître dans les hôpitaux, M. le Professeur Cornil, d'agréer nos plus respectueux remerciements.

Nous prions M. le Professeur Dieulafoy qui, pendant notre stage dans son service de l'hôpital Necker, nous a enseigné, au lit du malade, l'art difficile du diagnostic et les ressources de la thérapeutique, d'agréer ici l'assurance de notre gratitude.

Lors de notre première année d'externat nous avons eu la bonne fortune d'être attaché à la clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu ; nous avons pu profiter non-seulement de l'enseignement magistral de M. le Professeur Duplay, mais aussi des bons conseils de MM. Demoulin et Cazin, successivement ses chefs de clinique.

Le temps que nous avons passé en gynécologie sous la direction de M. le docteur Clado, chef des travaux, est de ceux que l'on n'oublie pas, mais qu'on aime au contraire à se rappeler toujours.

Nous devons aussi un remerciement spécial à M. le docteur Boissard, accoucheur des hôpitaux,

qui a bien voulu nous recevoir quelques mois comme externe dans son service de la Maternité de l'Hôtel-Dieu-annexe.

Nous n'oublierons jamais avec quelle bonté nous avons été reçu par M. le professeur Pinard à la clinique Baudeloque lors de notre stage obstétrical et nous avons à cœur de lui témoigner notre entière gratitude.

Nous tenons à remercier particulièrement M. le Dr Thoinot, professeur agrégé et médecin des hôpitaux, pour ses bontés et les précieux conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer pendant notre seconde année d'externat dans son service à l'Hôtel-Dieu,

Que M. le Dr Galézowsky, dans la clinique duquel nous avons eu l'honneur d'être admis, veuille bien croire à notre reconnaissance.

A notre excellent ami, M. A. Cavasse, interne des hôpitaux qui nous guida dans ce travail, cordialement, merci !

A notre cher collègue et ami E. Ginebra à qui une fraternelle amitié nous unit depuis de longues années, avec qui nous avons partagé nos peines et nos succès de la vie d'étudiant, nous adressons notre plus affectueux souvenir.



Envers M. le professeur Proust, notre dette est double. Non seulement il a été pour nous pendant notre année d'externat dans son service, le meilleur des maîtres, mais il nous donne aujourd'hui une nouvelle preuve de sa bonté en nous faisant l'honneur insigne d'accepter la présidence de cette thèse, nous le prions d'agréer ici toute notre reconnaissance.



INTRODUCTION

Voici près de six mois, M. Fernand Widal communiquait à la Société médicale des Hôpitaux de Paris un nouveau signe de fièvre typhoïde : c'était bien un signe clinique, car on pourrait en quelques minutes le rechercher et le constater près du lit du malade ; mais avec sa valeur clinique, le signe avait une importance doctrinale extrême, puisqu'il se présentait comme la conclusion logique, nécessaire, des travaux successifs de ces dernières années, et de la connaissance la plus en plus parfaite que nous avons prise de la fièvre typhoïde et de sa cause première. D'un mot très heureux, M. Widal appela le signe qu'il apportait : le sérodiagnostic.

Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde se présentait d'importance si immédiate que de nombreuses communications se sont, depuis le mois de juin, succédées devant les sociétés savantes ; tous les journaux médicaux se sont à maintes

reprises occupés de la question, et il n'est pas un service hospitalier où le sérodiagnostic n'ait été pratiqué chaque fois que l'ont permis les rencontres de la clinique. Tous ces travaux se sont pressés avec une telle abondance et une telle rapidité qu'il ne nous a pas paru inutile d'en faire ici comme une revue générale (1). Nous aurons à dépouiller, avec les travaux français, un grand nombre de travaux étrangers.

M. Widal s'est inspiré des travaux de Pfeiffer que nous analysons plus loin, mais nous verrons que le sérodiagnostic appartient bien en propre à M. Widal. Si Pfeiffer s'est occupé de la fièvre typhoïde, ce n'est qu'accessoirement, pourrait-on dire ; le travail qu'il y a consacré ne vient qu'après un premier travail beaucoup plus important, sur le choléra.

Si la même méthode de recherches a été appliquée à la fièvre typhoïde après l'avoir été au choléra, c'est que choléra et fièvre typhoïde ont ce caractère commun d'être *maladies infectieuses*. Par cette même raison d'analogie, après que M. Widal eût trouvé le sérodiagnostic de la fièvre

(1) Ces pages étaient déjà écrites quand un nouveau document s'est ajouté à la bibliographie déjà si riche du sujet : « Le sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde, par Pierre Dumas ; — thèse Paris, 1896.

typhoïde, d'autres expérimentateurs sont venus qui ont appliqué le même procédé de sérodiagnostic à d'autres infections.

Ce rapide aperçu de la question montre quel doit être notre plan : nous consacrerons un premier chapitre à la fièvre typhoïde ; faire l'historique des doctrines médicales sur la fièvre typhoïde ce sera du même coup faire l'historique général des doctrines successives sur ces maladies que tous les médecins appellent aujourd'hui infectieuses. Mais nous devons dire, à propos de la fièvre typhoïde, à propos de l'infection éberthienne, l'histoire aussi des infections coli-bacillaires. Qu'on rapproche le coli-bacille et le bacille d'Eberth jusqu'à les confondre ; au contraire, qu'on en fasse deux espèces bien distinctes, peu importe : il faut les étudier ensemble pour en montrer les dissemblances aussi bien que les ressemblances.

Dans un second chapitre, nous aurons toutefois à reprendre, pour en donner une vue plus nette, l'histoire propre de ces infections coliennes.

Un troisième chapitre sera consacré au sérodiagnostic du choléra.

Un quatrième au sérodiagnostic (seulement expérimental encore) de la diphtérie.

Un cinquième chapitre sera comme un chapi-

tre d'attente : celui du sérodiagnostic possible d'autres maladies infectieuses.

C'est à la fièvre typhoïde que le sérodiagnostic a d'abord été appliqué par M. Widal ; et c'est aussi le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde qui a donné lieu aux recherches les plus nombreuses et qui est aujourd'hui le mieux connu jusque dans certains points de détail comme ceux-ci : Quelle est la date d'apparition de la séroréaction ? et à quelle époque disparaît-elle ? La rencontre-t-on dans d'autres humeurs que le sérum sanguin et dans lesquelles ? Que devient-elle pendant la convalescence, entre les rechutes, pendant les rechutes ? Pouvons-nous, à son degré, prévoir quel sera le degré d'infection ? Y a-t-il un séropronostic de la fièvre typhoïde ? Ce sont-là autant de questions, auxquelles certains faits ont déjà répondu, que nous aurons à exposer. C'est dire que le chapitre du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde doit être et sera de beaucoup le moins incomplet de ce travail. Mais comme on a raisonné par analogie pour tenter le sérodiagnostic d'autres affections après qu'a été établi le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, de même serons-nous en droit de conclure des points plus précis dès maintenant acquis dans la séroréaction de la fièvre typhoïde, aux détails du sérodiagnostic des

autres infections, que l'expérience doit évidemment venir confirmer et compléter.

Nous aurons enfin à nous demander quelle est la nature de la substance agglutinante dont l'action constitue la séroréaction et le sérodiagnostic. Nous aurons à ce propos à remonter plus haut qu'à la venue du sérodiagnostic ; ses origines sont dans les expériences sur l'immunité expérimentale. Nous montrerons rapidement l'évolution des idées scientifiques sur ce point ; et faire l'historique de la séroréaction d'immunité, sera montrer la genèse du sérodiagnostic.





CHAPITRE I

SÉRODIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Nous définissons aujourd'hui la fièvre typhoïde une infection fonction d'un microorganisme spécifique connu sous le nom de bacille d'Eberth. Le déterminisme étiologique définit donc la fièvre typhoïde. Celle-ci n'avait été longtemps qu'une entité anatomo-clinique édifiée par les beaux travaux de Bretonneau (1820) et de Louis (1829).

Si l'action du germe pathogène est aujourd'hui à peu près universellement reconnue, il ne faut pas oublier que le bacille d'Eberth peut vivre au sein de notre économie parfaitement inoffensif; et l'on ne saurait faire table rase des anciennes doctrines étiologiques de la fièvre typhoïde. Sans doute la théorie pathogénique de Murchison (que la fièvre typhoïde « peut naître indépendamment d'un cas antérieur par la fermentation des matières fécales et peut être par la fermentation

d'autres formes de matières organiques ; qu'elle peut être communiquée par les malades aux personnes saines, mais que, dans ce cas, le poison ne s'échappe pas du corps sous une forme virulente comme la petite vérole, mais qu'il est développé par la décomposition des éléments après leur expulsion » (1). Cette théorie, disons-nous, non plus que la théorie de Pettenkoffer (que le niveau de la nappe d'eau souterraine joue un rôle dans la maturation des germes typhiques), ne saurait aujourd'hui être prise au pied de la lettre. Mais nous ne pouvons nous empêcher de nous rappeler les leçons de notre maître le professeur Peter. On sait quelles étaient ses idées sur l'autotypisation spontanée. Il y aurait pour lui comme une série d'états qui menaient à la fièvre typhoïde : la fièvre de fatigue, la fièvre de surmenage. Fréquemment la fièvre de surmenage, ce typhus ébauché devient le typhus vrai dans les armées. Pringle a décrit les épidémies de typhus qui frappèrent une partie de l'armée anglaise en 1745, ainsi que les conditions qui engendrèrent ce typhus :

(1) *Murchison*. Contribution to the étiology of continued fevers (Méd. Chir. trans. 1858), cité par Brouardel et Thoinot, Traité de médecine et de thérapeutique, tome I, page 639.

« Vers la fin de la campagne de 1745, dit-il, trois bataillons des gardes à pied et sept autres s'embarquèrent en Hollande : ils abordèrent au sud de l'Angleterre. La traversée fut courte et ces troupes arrivèrent *en parfaite santé*.

« Le reste de l'infanterie, ayant campé plus longtemps, s'embarqua lorsque la saison était déjà avancée et les *vents contraires ayant retenu ces soldats en mer, ils débarquèrent malades* à Newcastle, à Holy-Island et à Berweck ; car pendant la traversée, plusieurs furent atteints de fièvres remittentes, qui, *par le grand nombre de personnes et par l'air corrompu et renfermé du fond de la cale*, se tournèrent bien vite *en fièvres de prison* (le typhus), et devinrent contagieuses.

« On choisit à Newcastle un certain nombre de maisons pour les malades qui y abordèrent. Comme on mit aussi dans ces mêmes maisons ceux qui se trouvèrent mal à l'armée du maréchal Wade, ils furent si serrés que l'air se corrompit en peu de temps.

« *La fièvre devint si contagieuse* que la plupart des gardes malades et de ceux qui prirent soin de cet hôpital en furent atteints ; trois apothicaires de cette ville, quatre de leurs apprentis et deux garçons en moururent.

« Les régiments de Ligonier et de Price abor-

dèrent à Holy-Island. Ayant laissé leurs malades à Anvers, ils embarquèrent *en parfaite santé* ; mais lorsqu'ils arrivèrent, ils se trouvèrent dans un état aussi fâcheux que ceux qui étaient à Newcastle. L'on n'avait point prévu ce désastre, et il se fit sentir dans le temps qu'on était dépourvu de tout. On tira des vaisseaux quatre-vingt-dix-sept soldats atteints de la *fièvre de prison* : quarante en moururent.

L'infection s'étant répandue dans l'île, elle emporta *cinquante personnes* en quelques semaines, ce qui fait un *sixième* des habitants de ce petit pays. La même fièvre fut portée à Berwich, par les soldats qui y débarquèrent ; mais les malades étant en plus petit nombre, la maladie ne fit pas de progrès (1).

Et M. le professeur Peter attribuait les épidémies de la guerre de Crimée aux mêmes causes d'encombrement et de surmenage, se refusant à croire « que tout soldat Français emportât dans son sac en même temps que son bâton de maréchal de France, son bâtonnet de fièvre typhoïde ou de choléra ».

Il n'en est pas moins vrai que si le bacille

(1) Pringle. *Maladie des armées* (1750).

d'Eberth n'est pas suffisant à faire de la fièvre typhoïde, il y est nécessaire (1).

Ce bacille pathogène de la fièvre typhoïde, quels sont donc ses caractères? Car dire qu'une maladie est spécifique, c'est établir la spécificité de son agent pathogène.

Toute la question se résume à distinguer, à différencier absolument le bacille d'Eberth d'une forme microbienne très voisine, le bacillus coli communis (Escherich). Cette différenciation on ne la trouve ni dans les caractères morphologiques, ni dans les caractères de coloration.

(1) Il est certain que toutes les fois que nous voyons aujourd'hui une épidémie de fièvre typhoïde, nous cherchons jusqu'à ce que nous l'ayons trouvée, l'origine de l'infection, plus exactement le véhicule du germe, car nous n'admettons plus de fièvre typhoïde sans germe apporté et même si nous ne le retrouvons pas, nous en faisons, comme disent les mathématiciens, un *postulatum*. Il faut avouer cependant que certains cas paraissent d'abord favorables à l'hypothèse d'une genèse autochtone des maladies infectieuses. Telle, cette épidémie de fièvre typhoïde apparue brusquement dans une colonne en marche en plein désert alors qu'auparavant il n'en existait aucun cas parmi les soldats. M. Kelsh a rapporté le fait tout dernièrement à l'Académie de Médecine (Séance du 1^{er} décembre 1896).

M. Kelsh ajoute d'ailleurs : « C'est aux atténuations de virulence avec reviviscences se produisant tout à coup que l'on peut attribuer dans nombre de circonstances l'éclosion de maladies infectieuses semblant se produire spontanément ou tout au moins se manifestant en dehors de toute contagion ».

Bacille typhique et coli-bacille sont des bâtonnets cylindriques à extrémités arrondies de dimensions très variables, très mobiles, grâce à l'existence de cils vibratils (les cils du coli communis seraient d'après Remy et Sugg, 1893, beaucoup plus difficiles à colorer que ceux du bacille d'Eberth). Ni l'un, ni l'autre ne prennent le Gram. — Les caractères de culture sont les mêmes; ni l'un, ni l'autre ne liquéfient la gélatine. Sur gélose lactosée tournesolée (Wurtz) la culture d'Eberth se développe sans modifier la coloration bleue de la culture, le bacille d'Escherich rougit habituellement la gélose; mais les exceptions sont loin de faire défaut à cette règle générale (Rodet et Roux). La culture sur pomme de terre a longtemps passé pour être d'un bon caractère différentiel : voile incolore et mince du bacille d'Eberth, purée épaisse du bacille d'Escherich. — Dans le bouillon, caractères identiques : trouble très rapide et uniforme; puis au bout de quelques jours, le bouillon redevient limpide, tous les bacilles se précipitent dans le fond de l'éprouvette en fins sédiments blanchâtres. Dans le bouillon lactosé, tournesolé la culture d'Eberth se développe en respectant la coloration bleue; au contraire le développement du bacille du colon s'accompagne de formation rapide

d'une coloration rouge, en même temps qu'apparaissent assez souvent des bulles gazeuses, mais il y a des exceptions.

Le bacille d'Eberth en bouillon peptonisé alcalin ne donne pas d'ordinaire la réaction de l'indol; au contraire le bactérium coli la donne dans la grande majorité des cas. La réaction de l'indol (Brieger) n'a qu'une valeur différentielle toute relative.

En bouillon lactosé, la culture d'Eberth se fait normalement; au contraire le coli bacille exerce sur la lactose une très énergique action fermentative qui se traduit par un très abondant dégagement de gaz, dont les bulles montent à la surface du bouillon surtout quand on agite le tube. Mais, certains échantillons de coli bacille ont une action fermentative très peu marquée et d'autres échantillons d'Eberth en ont une presque aussi active. Les cultures dans le lait donnent un caractère différentiel plus important. Ensemencé dans du lait stérilisé, le bacille d'Eberth s'y développe très bien, mais sans modifier son apparence extérieure. Et il ne produit pas de coagulation même après plusieurs mois de culture. Au contraire, le lait ensemencé avec le bactérium coli se prend en masse sous forme de coagulum plus ou moins dense.

En somme, les deux caractères différentiels les plus valables sont la coagulation du lait par le coli communis et la production du gaz dans les milieux lactosés.

Si ces caractères différentiels n'ont pas paru à beaucoup de bons esprits assez nets pour entraîner la conviction et leur faire accepter la dualité originelle du bacille d'Eberth et du bacille d'Escherich, du moins le procédé de Pfeiffer et son application par M. Widal nous donne-t-il enfin un criterium absolu de spécificité? C'est ce que nous aurons à examiner.

La doctrine microbienne ne s'est pas tenue longtemps à la seule considération de la forme microbienne. Bientôt est intervenue la notion des sécrétions microbiennes. Faut-il rappeler par exemple les belles expériences de MM. Roux et Yersin sur le bacille diphtéritique et ses toxines : le bacille diphtéritique fait la fausse membrane, mais ses toxines empoisonnent le système nerveux.

Bientôt nous possédions une nouvelle notion, celle de l'immunité acquise : ou du moins l'interprétation fût-elle nouvelle de faits dès longtemps connus par l'observation et l'expérience. La médecine sait depuis longtemps que certaines forces naturelles créent des conditions d'immu-

nité acquise. L'assuétude est une de ces forces naturelles. Quand l'organisme est soumis à l'action graduelle et prolongée des agents toxiques et infectieux, il arrive à pouvoir supporter une dose de poison qui lui aurait été primitivement mortelle.

Le fait est bien connu pour les poisons minéraux ; et le roi de Pont nous a laissé le mithridatisme. De l'immunité aux maladies infectieuses par l'accoutumance nous ne voulons que deux exemples. Nous les empruntons au beau livre de notre maître M. le Professeur Proust. Lors du choléra de 1865, les habitants du Caire fuirent en masse leur ville contaminée : entassés sur des bateaux trop étroits, demeurés ainsi pendant les longues quarantaines que leur imposait la prudence des gouvernements d'Europe, de ces hommes pas un seul n'eut le choléra : à vivre parmi les cholériques ils avaient pris l'accoutumance. — De même, dans ces grands exodes de peuple que sont les pèlerinages de la Mecque, parmi ces conditions climatiques et sociales qui sont un défi à toute hygiène, le choléra épargne ceux des pèlerins qui viennent de ces foyers endémiques.

C'est un fait de notion courante encore que l'influence immunisante de la première atteinte

d'une maladie infectieuse contre des atteintes postérieures. La scarlatine ne récidive pas, la variole ne récidive pas, non plus la rougeole. Pour la fièvre typhoïde la règle est aussi que l'immunité soit conférée par une première atteinte.

Nous rapportons ailleurs avec quelques détails l'histoire de l'immunité expérimentale (Voir au chapitre de la nature de substance agglutinante), mais disons dès maintenant qu'elles aboutissent à des conclusions d'immunité seulement.

De toutes ces expériences, le résultat objectif pourrait-on dire, c'est que, si on ajoute quelques gouttes de sérum d'un animal immunisé (ou d'un homme naturellement immunisé par une atteinte antérieure de la maladie) à une culture en bouillon du microbe pathogène de la dite maladie, ces microbes s'amassent en grumeaux qui tombent au fond de l'éprouvette laissant ainsi parfaitement clair le reste du bouillon. Cette réaction appartient à un sérum immunisé : c'est une réaction d'immunité.

Là était la question, quand M. Widal l'a reprise. En l'exposant, M. Widal (1) ajoutait : « En 1892, nous avons montré avec M. Chante-

(1) Widal. Bulletin et Mémoire de la Soc. Méd. des hôpitaux, page 55).

messe (1) que dans la fièvre typhoïde *avant même la convalescence* le sérum humain possède des qualités thérapeutiques très marquées contre l'infection typhique expérimentale. Il était donc naturel de rechercher si le sérum des typhiques *au cours* de la maladie comme après la convalescence, a la propriété d'agglutiner *in vitro*, les bacilles d'Eberth épars dans une culture et si cette réaction ne pouvait aider en clinique au diagnostic souvent si épineux de la dothiéntérie. »

Il faut rappeler ici que ce sont MM. Chantemesse et Widal qui ont des premiers réalisé l'infection, puis l'immunité typhiques expérimentales chez l'animal, Sans doute dans une thèse de 1882, M. Servolles avait-il tenté d'identifier ce qu'on appelle la fièvre typhoïde des chevaux et la fièvre typhoïde de l'homme (2).

(1) Chantemesse et Widal. Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Institut Pasteur, 1892, page 173.

(2) Servolles. Thèse, Paris 1882, sur l'étude comparative de la fièvre typhoïde chez l'homme et chez le cheval. Nous rappellerons les conclusions de Servolles :

« 1° La fièvre typhoïde chez le cheval comme chez l'homme doit être distinguée des états typhoïdes.

2° Le rapprochement des causes des signes et des lésions de la fièvre typhoïde chez l'homme et chez le cheval montrent qu'il existe entre les deux infections l'analogie la plus grande.

Mais « l'assimilation qu'a voulu faire Servolles ne résiste pas à l'examen » (Chantemesse).

Mettre en présence dans un milieu de culture favorable le bacille d'Eberth et le sérum spécifique, telle est en deux mots la méthode qu'ont employé les Allemands pour rechercher les propriétés d'immunité, M. Widal, pour rechercher l'effet de l'infection et l'appliquer au diagnostic.

La seule règle générale est l'âge de la culture, elle doit avoir 24 ou 48 heures, et voici comment on pourra procéder :

Examen extemporané. — On a une culture d'Eberth vieille de 24 heures, on en met dix gouttes dans un verre de montre. D'une piqûre au doigt du malade on fait couler quelques gouttes de sang ; on recueille ce sang ; bientôt la séparation s'est faite du caillot et du sérum, très imparfaite il est vrai ; mais peu importe que quelques globules rouges soient suspendus encore dans le sérum ; on pourra au contraire s'en servir comme de point de repère pour mettre au point. De ce sérum on ajoute une ou deux gouttes aux dix gouttes de culture d'Eberth. On mélange

3° La transmission de l'infection de l'homme au cheval et du cheval à l'homme n'ayant jamais été démontré il est impossible de dire que les deux affections ne sont qu'une seule et même maladie. »

bien. Nous donnons ici les chiffres indiqués par M. Widal dans sa première communication ; ils ne seront pas indifférents, nous le verrons plus loin, puisque une proportion moindre ou trop grande de sérum peut (M. Widal l'a fait connaître depuis sa première communication) fausser les résultats. Au bout d'un temps variant de quelques minutes à une demi-heure, une heure, deux heures, l'examen microscopique montre la réaction effectuée. On peut, par des examens successifs la suivre dans sa progression. Nous verrons plus loin comment l'idée s'est présentée de conclure de la plus ou moins grande rapidité, de la réaction à la plus ou moins grande intensité de l'infection, établir en un mot le séropronostic.

Pour pratiquer l'examen microscopique on couvre une lamelle de quelques gouttes du mélange, et on renverse sur une lame. Il ne faut pas colorer. On peut se servir de l'objectif à immersion, mais l'objectif 8 de Verick, dont nous nous sommes toujours servi dans nos examens nous a toujours paru suffisant à donner une image très nette. La mise au point peut être délicate ; comme nous l'avons dit on aura avantage à utiliser les globules rouges de la préparation.

Alors qu'une goutte de culture jeune de bacille d'Eberth examinée pure ou examinée après

mélange au dixième d'un sérum indifférent montre les bacilles extrêmement mobiles parcourir en divers sens le champ de la préparation (c'est cette mobilité qui sera caractéristique d'une culture saine; la forme du bacille sera très variable: ici très courte, là très allongée, suivant les échantillons dont on a prélevé une trace pour ensemençer les tubes de bouillon), — l'examen d'une goutte du mélange fait avec le sérum spécifique montrera les microbes précipités en amas, et si quelques-uns sont isolés encore entre les amas compacts, du moins seront-ils immobiles. C'est l'agrégation des amas, c'est l'immobilisation croissante des bacilles dont on peut suivre les progrès par des examens successifs.

Telle est, en général, la réaction extemporanée. On n'obtient jamais chez l'homme cette réaction rapide comme une réaction chimique, telle M. Widal l'a obtenue en ajoutant à une culture de bacille d'Eberth en pleine activité, vieille de quelques jours une goutte (pour cinq centimètres cubes) de sérum d'âne immunisé.

M. Catrin a indiqué une variante, élégante et précise d'examen extemporané; on met entre lame et lamelle une goutte de culture typhique, on dépose sur la lame au bord de la lamelle quelques gouttes de sérum et on porte sous le mi-

crosope. On voit, pendant les premières minutes les bacilles isolés très mobiles. Mais peu à peu le mélange se fait du sérum et de la culture ; l'on peut suivre pas à pas les progrès de la réaction ; les bacilles de moins en moins mobiles, et enfin précipités les uns contre les autres en agglomérats.

Examen par réaction lente. — Un second procédé est celui, plus lent, de la mise à l'étuve. A une culture en bouillon de 24 heures, on ajoute deux gouttes de sérum. On porte à l'étuve à 37°. Il sera bon de mettre en même temps à l'étuve une culture de même âge sans addition de sérum et qui servira de témoin. Examinons nos tubes au bout de 24 heures. Notre bouillon témoin est trouble ; examiné par transparence, il a un aspect flaconneux, moiré, caractéristique. Et au contraire le bouillon auquel nous avons ajouté deux gouttes de sérum, est redevenu parfaitement clair, tandis qu'au fond de l'éprouvette un précipité grumeleux s'est déposé. Les aspects comparés peuvent toujours n'être pas aussi nets. Mais si on agite les deux tubes, on voit bien que le tube avec sérum ne se trouble pas uniformément comme est trouble l'autre tube, mais au contraire que les grumeaux y tourbillonnent pour, bientôt après, retomber au fond.

On peut varier la technique de ce dernier procédé. On peut, par exemple, à la fois ensemencer du bacille d'Eberth et mettre deux gouttes du sérum dans un tube de bouillon pur : et, germant en présence du sérum les bacilles au fur et à mesure que les produits seront agglutinés et précipités. Cette technique sur laquelle ont insisté MM. Nicolle et Halipré (1) avait été indiquée déjà par M. Widal. MM. Nicolle et Halipré (2) se servent maintenant d'un bouillon phéniqué. L'acide phénique n'arrête pas le développement du bacille typhique, tandis qu'il s'oppose absolument au développement de tout autre micro-organisme qu'une faute de propreté eut introduit avec le sérum. Mais M. Widal, après avoir, au début, pratiqué de préférence le procédé l'a bientôt considéré comme plus difficile et moins certain que le procédé extemporané. Jamais en tout cas l'examen macroscopique du tube et l'aspect grumeleux que nous avons décrit ne doit être tenu pour suffi-

(1) Nicolle et Halipré. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Normandie Médicale, 15 juillet 1896 et Presse Médicale, 29 juillet 1896.

(2) Nicolle et Halipré. Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Normandie Méd. 1^{er} décembre 1896.

sant; et toujours l'examen microscopique doit venir confirmer l'examen macroscopique,

Prise de sang. — Pour l'examen extemporané, le sang est pris par piqûre au doigt. Cette technique est inacceptable quand on doit pratiquer le procédé lent : le sérum, en effet, dans ce dernier procédé est mis à l'étuve et il ne faut pas qu'un germe apporté par le sérum se développe dans le bouillon en même temps que le bacille typhique et masque sa réaction. Or, on sait la difficulté, pour ne pas dire l'impossibilité d'avoir un sérum propre par piqûre au doigt.

On prendra le sang dans la veine avec la seringue de Straus. Il est inutile d'insister sur cette manœuvre aujourd'hui familière à tous, de rappeler comment la veine du coude étant rendue saillante par une ligature faite au bras, la peau ayant été soigneusement lavée. On ne se servira comme antiseptique que de solution phéniquée, ce sont les seules qui ne tuent pas le bacille typhique. La seringue (d'abord portée à l'autoclave) est introduite dans la veine, l'aiguille présentant son orifice au sens du courant sanguin.

M. Bensaude a simplifié encore cette technique : il introduisit dans la veine l'aiguille (en n'importe quel sens) et il adapte à l'aiguille un tube de caoutchouc bouilli qui, long de 20 ou 30 centi-

mètres verse au fond de l'éprouvette propre, le sang en gouttes serrées.

Nous avons vu notre maître M. Thoinot se servir d'une simple ventouse dont le dispositif spécial épargne au malade l'appréhension et parfois la douleur de la piqure veineuse et qui offre les mêmes garanties d'asepsie, C'est une ventouse de petit diamètre surmontée d'une tige effilée en pipette. La ventouse est appliquée stérilisée. Quand le sang est venu en quantité suffisante, on brise l'extrême pointe de la tige : on a eu soin d'abord de l'encapuchonner d'un peu de ouate, si bien que l'air filtre pour entrer dans la ventouse. On brise ensuite la tige au ras de la ventouse, et, par cette ouverture plus large, on introduit une pipette où on aspire à loisir.

MM. Nicolle et Halipré (1) proposent comme le plus pratique le procédé suivant : laver le doigt du malade à l'eau savonneuse, puis avec une solution phéniquée si c'est possible ; ensuite verser un peu de collodion liquide sur le doigt de façon à recouvrir au moins la surface de la troisième phalange. Quand le collodion sera séché, faire d'un coup sec avec la lancette flambée une

(1) Nicolle et Halipré. Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Normandie Médicale, 1^{er} décembre 1896.

piqûre au milieu de la pulpe du doigt ; pour faciliter l'écoulement du sang masser légèrement le doigt, de la racine vers l'extrémité. Recueillir le sang dans un tube de verre d'abord préparé. C'est dans le tube de verre (bouché de son bouchon de ouate stérilisée) qu'on laissera la séparation se faire du caillot et du sérum. Ce sérum on l'aspirera ensuite dans une pipette qu'on pourra fermer aux deux bouts à la flamme : et, le sérum, stérile, peut être ainsi conservé et expédié au laboratoire.

Enfin un procédé très élémentaire, mais aussi très imparfait, c'est de recueillir du sang dans du papier stérile, de le laisser sécher, et de le délayer plus tard dans un peu d'eau pour faire la préparation. C'est le procédé qu'a indiqué aux médecins canadiens le Conseil d'hygiène de la province de Québec pour l'enquête qu'il a ouverte dans le but de se prononcer sur le degré d'efficacité de la méthode et de se rendre compte des services qu'elle peut rendre à l'hygiène publique. Voici quelques passages de la circulaire adressée par le Conseil écrite en anglais et en français. (1)

(1) L'enquête canadienne sur le sérodiagnostic. Presse Médicale, 24 octobre 1896.

« Widal et Sicard ont observé que le sérum et le sang peuvent, après avoir séché, produire la même réaction, mais ils ne signalent cependant aucune application pratique de cette observation. M. Wyatt Johnston, le bactériologiste de notre Conseil, a démontré depuis que le liquide obtenu en dissolvant dans l'eau une goutte de sang séchée donne une réaction également prompte et satisfaisante, même si le sang avait été coagulé pour plusieurs jours. Cette simplification de la technique la rend d'application beaucoup plus facile pour un service gratuit de diagnostic par un laboratoire public, — service analogue à celui qui est établi pour le diagnostic de la diphtérie — attendu qu'une goutte de sang peut, une fois qu'elle est séchée, être transmise plus commodément au laboratoire pour y être examinée.

« C'est ainsi que pendant qu'il assistait au Congrès d'hygiène, tenu récemment à Buffalo, le bactériologiste du conseil a pu indiquer après examen de gouttes de sang séchées qu'on lui avait transmises de Montréal, celles qui provenaient de typhoïsants de celles qui n'en provenaient pas.

« Lorsque le premier examen a donné un résultat négatif, on nous obligera en transmettant un échantillon recueilli de la même manière que le premier, et, en plus, un échantillon de sang recueilli, cette fois dans un tube de verre qui sera fourni sur demande spéciale adressée aux dépôts.

« Relativement à l'effet que peut avoir le séchage du sang sur le résultat bactériologique, nous devons dire que malgré qu'il puisse se faire qu'il ne permette pas une réaction aussi délicate, il a le grand avantage d'obvier à une source sérieuse d'erreur — la contamination de l'échantillon par le développement des bactéries de la putréfaction. Ceci est un point très important, quand il s'agit de transmission à longue distance: » (1)

(1) Messieurs Wyat Johnston et Taggart consignent dans le *British Medical Journal* du 5 décembre, les résultats complets de cette enquête canadienne. Le compte-rendu français en paraîtra dans la *Presse Médicale* du 19 décembre. Le sujet nous paraît trop important, tant à cause du grand nombre de cas sur lesquels a porté l'enquête, que sur les circonstances un peu particulières dans lesquelles elle s'est poursuivie, les résultats qu'elle a donné et les réflexions qu'elle suggère à Messieurs Wyat Johnston et Taggart pour que nous ne donnions pas ici les notes de Monsieur Cavasse. -- Le lecteur voudra bien rapporter lui-même à chaque cha-

Tel est le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde comme M. Widal l'apportait à la Société Médicale des Hôpitaux.

pitre ce qui lui appartient; nous n'avons pu le faire, pris par les nécessités d'un tirage que nous eussions voulu retarder de jour en jour à mesure que paraissait un document nouveau.

..... « La dessiccation du sang n'a pas empêché la réaction et combien ce procédé est commode surtout lorsqu'il s'agit d'expédier un échantillon à longue distance. Plusieurs échantillons ont été aussi expédiés en bon port, par la diligence de 500 à 700 milles. C'est seulement dans les cas où la réaction était négative, bien que le diagnostic typhoïde fut très probable, qu'on demandait un second échantillon de sang, liquide celui-là et enfermé dans un tube de verre.

Ce sont ces considérations de facilité de transport qui avaient seules déterminés les Conseils d'hygiène de la province de Québec à utiliser le sang desséché : et on s'attendait bien à en obtenir des réactions moins délicates qu'avec le sérum frais.

..... Nous nous attendions à ce que le sang sec donnât une réaction moins nette que le sérum frais : et si une réaction positive imposait la conviction dans un cas comme dans l'autre, une réaction négative par contre n'eût pas été absolument probante. D'un autre côté, un échantillon liquide aurait bien plus de chance de s'infecter pendant le transport, devant enlever ainsi à la réaction de sa netteté; puis, quelques-uns des échantillons liquides nous sont arrivés dans un état de décomposition qui a rendu difficile l'examen : il est vrai que nous avons quelquefois pu, en chauffant l'échantillon, à 65 degrés centigrades, détruire les mi-

M. le professeur Dieulafoy (1) apprécie ainsi cette communication : « M. Widai nous indique

croorganismes qui étaient venus se mêler secondairement aux bacilles d'Eberth et obtenir ainsi la réaction (et nous pouvons en conclure que ni la décomposition ni une chaleur de 65° ne détruisent la substance agglutinante spécifique).

En vue d'obtenir une réaction plus délicate avec un sérum frais, nous avons, toutes les fois où cela fut possible, demandé un second envoi ; pour un second examen, d'un échantillon double : sang sec et sang liquide. A notre grande surprise, quand le sérodiagnostic du sang sec avait été négatif, négatif aussi était le sérodiagnostic du sérum liquide ; et quand, à un examen postérieur le sérum liquide était positif, positif aussi était le sérodiagnostic du sang sec contemporain.

..... « Il est évident que beaucoup de nos échantillons ont été prélevés par des personnes nullement au courant des précautions que prend le bactériologiste dans son laboratoire. C'est ainsi, par exemple, que nous n'avions pas dans nos instructions recommandé la désinfection préalable de la peau craignant que du liquide antiseptique ne fût mélangé au sang et ainsi la réaction empêchée.

Nous avons trouvé dans 90 pour 100 des cas que le sérodiagnostic avec le sang sec est parfaitement probant dès le premier examen ; et ce n'est que dans les cas (10 pour 100) où cette première épreuve était négative que nous avons recours à une seconde épreuve avec sérum liquide.

Apparition de la réaction. — En ajoutant une goutte

(1) Dieulafoy. Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Bull. Acad. de Méd. Paris 1896, 3 S. XXXVI, 7-12.

le moyen de faire en quelques instants d'une façon précise indiscutable, à la portée de tous le dia-

d'eau stérilisée à la goutte de sang typhique desséché, la solution est complète en une minute ou deux ; on la porte alors dans le bouillon de culture. Pour que le mouvement des bacilles s'arrête et que les grumeaux se forment, il suffit en général de quelques minutes ; mais quelquefois aussi il y faut 3 ou 4 heures et même 24 heures. Par contre les bacilles peuvent perdre leur mobilité instantanément : mais comme c'est une circonstance qui retarde la formation des grumeaux bien plutôt qu'elle ne la favorise, on fera avec un second échantillon une seconde dilution. La règle est qu'une réaction lente donne un plus beau précipité qu'une réaction rapide.

Dans un petit nombre de cas où la réaction est atypique, un certain nombre de bacilles conservent leur mobilité même après plusieurs heures. Nous avons constaté cette réaction incomplète : 1° dans les cas où l'échantillon était prélevé au début ; 2° sur des échantillons d'une période avancée de la convalescence ; 3° dans les rechutes ; 4° dans les cas très bénins. La perte graduelle et progressive de la mobilité, la formation d'agglomérats très nets s'ils sont peu nombreux sont des caractères qui suffisent à distinguer sans grande difficulté ces cas de réaction incomplète de la réaction que donne un sérum normal concentré sur une culture typhique : c'est-à-dire arrêt brusque de la mobilité, mais réapparition rapide et même augmentation de cette mobilité. Bien que l'asepsie du liquide ne soit pas nécessaire si la réaction doit se produire en quelques heures, il vaut mieux se garder, autant que possible, d'une infection secondaire. Aussi, stérilisons-nous notre papier en l'exposant d'abord

gnostic parfois si difficile, quelquefois même impossible de la fièvre typhoïde. »

« Qui de nous, en effet, soit dans la carrière hospitalière, soit auprès des malades confiés en ville à nos soins, qui de nous ne s'est trouvé plusieurs fois en face de ces situations pénibles, graves, mais qu'il nous fallait fatalement subir, situation qui nous mettait en présence d'un ma-

au gaz aldéhyde formique et ensuite aux vapeurs d'ammoniaque : c'est la méthode qu'emploie heureusement Kinyoun pour la stérilisation des livres.

Il est essentiel que la goutte de sang soit épaisse pour former une petite croûte sur le papier : une trace à peine sensible ne suffirait pas à faire une solution assez forte. En passant le papier au-dessus de la flamme, on stérilise en quelques instants.

Si on a quelque raison de suspecter l'impaludisme, on nous envoie en même temps un échantillon liquide de sang où nous pouvons faire la recherche de l'hématozoaire.

Une pipette remplie de culture typhique ; une autre remplie d'eau stérilisée, c'est assez pour tous les examens qu'on peut faire dans une journée : une vingtaine en moyenne.

Résultats. — Le tableau suivant expose les résultats pour 143 cas examinés par nous et qui nous ont été présentés comme des cas typiques ou douteux de fièvre typhoïde. Nous négligeons 8 cas où l'échantillon de sang par non observation des prescriptions recommandées nous est arrivé dans un état impropre à l'examen. Nous n'avons fait aucun triage dans nos cas. Et nous affirmons avoir pratiqué le sérodiagnostic absolument ignorants des détails de la mala-

lade atteint d'une affection d'apparence typhoïde alors qu'il nous était impossible d'affirmer que la

die et de tout ce que nous ne nous apprenait pas le seul sérodiagnostic :

<i>Cas décisifs au premier examen.</i>	118
(Réaction complète, 112. Réaction partielle, 6 (de ces derniers 3 avant le troisième jour).	
<i>Cas douteux au premier examen, décisifs au second.</i>	5
(dont 4 avaient été examinés d'abord avant le sixième jour).	
Total des cas positifs.	123
<i>Résultats négatifs décisifs.</i>	14
(L'histoire clinique a montré qu'il ne s'agissait pas de typhoïde, mais bien de méningite, de malaria, de pneumonie, de constipation, etc.).	
<i>Cas douteux</i>	
Typhoïdette ; sérodiagnostic pendant la con- valescence.	3
Premier examen négatif ; histoire clinique de fièvre typhoïde : pas de second examen. .	2
Fièvre grave d'aspect typhoïde ; résultant né- gatif avec la méthode de Widal aussi bien qu'avec le sang sec examiné à trois époques différentes.	1
Total des cas négatifs en cas de typhoïde possible.	6
Total général des cas examinés.	143

..... Dans trois cas, la réaction incomplète mentionnée plus haut a été obtenue au bout de 48 heures de maladie.

maladie en question était la fièvre typhoïde ou ne l'était pas. »

Sans doute est-il difficile de fixer exactement le début de la fièvre typhoïde, mais dans un cas, le thermomètre a montré l'absence de fièvre 48 heures avant que le sang ne donnât la réaction. La maladie se déroula ensuite, avec sa température et sa réaction classiques.

..... *Réaction avec le sang de cheval*, etc. — Les auteurs confirment la proposition de Bordet que le sang du cheval produit souvent des grumeaux et un précipité dans une culture d'Eberth. Ils n'auraient pu en distinguer l'effet, de l'effet d'un sérum typhique, n'était que le sérum de cheval produit une pareille agglutination sur une culture de coli, tandis que le sérum typhique ne produit aucune action sur cette même culture (il y a peut-être là une application thérapeutique à faire du sérum de cheval aux infections coliennes).

La seule application médico-légale que les auteurs aient eu à faire de la réaction, a été de donner un témoignage dans un procès où la question était de savoir si un homme avait été vraiment empoisonné. Cet homme avait eu la fièvre typhoïde, mais elle avait échappé à son médecin. On peut imaginer des cas où la séroration pratiquée sur une tache de sang sera d'un grand secours.

La séroration comme moyen d'isolement du bacille typhique des matières fécales, de l'eau, etc. — Messieurs Johnston et Taggart ont d'abord fait des expériences sur la séroration d'une culture contenant à la fois du bacille d'Eberth et du coli ; les résultats ont été encourageants.

Sans entrer dans les détails de leur technique, ils disent avoir obtenu par addition de sérum typhique à des selles de typhiques, un précipité diffus particulier en même temps que l'éclaircissement de la partie supérieure du liquide. On

« On peut entrevoir déjà tous les services que va rendre cette méthode de sérodiagnostic, suivant l'heureuse dénomination par M. Widal.

« Nous allons savoir maintenant ce qu'il faut penser de ces fièvres tour à tour appelées fièvre synoque, fièvre gastrique, fièvre saisonnière, fièvre

peut généralement distinguer, à l'aide de bouillon de quelques heures seulement, les selles typhiques de selles normales. Cela paraît dépendre en grande partie de la composition et de la réaction du milieu : avec certains bouillons en effet, ils n'ont pas pu obtenir cette réaction grossière, et ils ne savent pas encore la provoquer avec certitude.

Les auteurs terminent en disant que si c'est à Pfeiffer qu'appartient la priorité de la description de la réaction ; c'est Widal qui en a fait le premier avec méthode de diagnostic simple et précise ».

Conclusions : 1° L'emploi de sangsec pour le sérodiagnostic a donné de bons résultats.

2° On a vu une réaction incomplète à la fin du second jour.

3° La réaction complète est rarement attendue plus tard que le cinquième jour.

4° Le sang typhique desséché donne encore la réaction après 60 jours ; on pourra donc se servir de la séroréaction en médecine légale.

5° La séroréaction du choléra a été obtenue avec du sang desséché.

6° La réaction expérimentale peut apparaître après une seule injection de typhoïde ou de choléra.

7° On comprend la possibilité de séparer le bacille typhique après l'avoir précipité par la séroréaction, des cultures, des matières fécales, de l'eau, etc.

muqueuse, typhoïdette, autant de maladies fébriles, infectieuses qui, suivant les doctrines du moment, allaient grossir ou alléger le bilan de la fièvre typhoïde.

« Nous pourrons distinguer maintenant ces grippes infectieuses revêtant les allures de la fièvre typhoïde et présentant parfois un diagnostic insurmontable dont l'erreur n'est révélée qu'à l'autopsie.

« Nous allons savoir maintenant ce qu'il faut penser du pneumo-typhus, ce sujet perpétuel de discussion, et nous pourrons savoir, d'une façon indéniable, les cas dans lesquels la fièvre typhoïde semble se localiser sur un poumon typhique, et les cas dans lesquels une pneumonie revêt une allure typhoïde, sans avoir rien de commun avec l'infection éberthienne.

« Nous allons savoir maintenant s'ils sont atteints de fièvre typhoïde, maladie curable, ou s'ils sont atteints d'endocardites à forme typhoïde, ces malades qui se présentent à nous avec les symptômes d'une fièvre typhoïde et un souffle cardiaque si souvent insuffisant à nous renseigner.

« Nous allons savoir maintenant s'ils sont atteints de granulie à forme typhoïde, ou s'ils sont atteints de fièvre typhoïde, ces malades auxquels

je faisais allusion au début de cette communication.

« Il est permis de supposer que nous saurons également ce qu'il faut penser du typhus ambulatorius, du typhus levissimus et du typhus abortif, qui prendront d'une façon précise leur place dans le cadre nosologique.

« Nous n'aurons plus d'hésitation, à l'avenir, en face de ces cas si difficiles, fort étudiés autrefois par Fritz, où l'on se demandait avec anxiété s'il s'agissait de méningite, de typhus cérébro-spinal, ou d'une fièvre typhoïde à allure méningitique. Nous allons savoir, enfin, s'ils sont atteints d'infection palustre à forme typhique, ou de fièvre typhoïde : nos soldats dont l'histoire a été si merveilleusement décrite depuis Maillot, par nos médecins de la marine et de l'armée. C'est aujourd'hui que les discussions sur l'hybridité-typho-palustre trouveront des arguments puissants.

« Elle est donc complètement rétablie, dans sa clarté éblouissante, cette spécificité de la fièvre typhoïde, œuvre de l'École Française, que nos grands maîtres, Bretonneau et Trousseau, nous avaient enseignée et nous avaient léguée. »

*
* *

L'expérience a-t-elle réalisé les brillantes espérances conçues par tous et exprimées par M. Dieulafoy sur la valeur du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, c'est ce qui nous reste à examiner, Nous aurons à considérer en même temps, nous le répétons, le point de pratique et le point doctrinal.

Ce serait bien en effet une sécurité parfaite pour l'esprit du médecin que d'avoir un critérium absolu de la fièvre typhoïde. Nous nous souvenons par exemple avoir observé au commencement de cette année dans le service de notre maître M. le professeur Proust, une petite fille chez qui le diagnostic fièvre typhoïde fut d'abord porté et devait être porté; puis trois jours après, et les symptômes se modifiant, le diagnostic d'appendicite. La petite fille a guéri, guéri presque sans traitement : ce n'est donc pas au point de vue immédiat que le sérodiagnostic nous eut ici servi.

Mais que cette petite fille ait fait une fièvre typhoïde légère, qu'elle ait eu au contraire une poussée d'appendicite, quelle différence de pronostic éloigné. Si elle a fait une fièvre typhoïde,

la voici guérie sans rien plus garder de sa typhoïde que les inévitables séquelles de toute infection, si elle a fait au contraire une attaque appendiculaire, il est bien probable qu'elle en fera une nouvelle; la première a été bénigne; une seconde peut la tuer.

OBSERVATION I (Personnelle).

P..., Henriette, 15 ans, fleuriste, entre à l'Hôtel-Dieu, service de M. le professeur Proust, le 22 février 1896, salle sainte Madeleine, lit n° 29.

A. H. — Rien à noter.

A. P. — Non réglée. Il y a un an, forte grippe.

Il y a huit jours, céphalée violente, frissons, inappétence, insomnie. Tous ces accidents assez brusques. Le lendemain, douleurs dans le ventre, tendance à la constipation. Depuis ce jour, la malade mouché et crache du sang. Sueurs abondantes pendant la nuit.

Entre à l'hôpital présentant les mêmes symptômes. Le premier jour, violents maux de tête, malaise général. Température 40°, face très colorée, langue blanche et rouge vif à l'extrémité.

Cœur et poumon, rien.

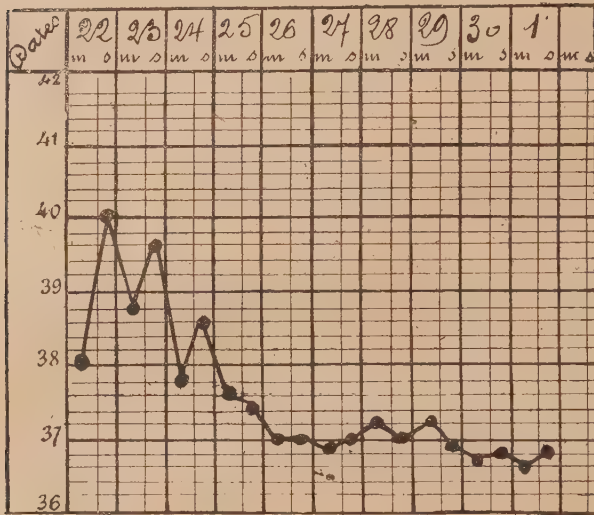
Pas de taches rosées.

Tout le ventre, ballonné, est douloureux, mais la douleur est plus vive à l'hypocondre droit. Il existe du gargouillement de ce côté.

M.

4

Le 25, ces phénomènes ont diminué, la température se rapproche de la normale. Il y a toujours tendance à la constipation.



En examinant l'hypocondre droit, on s'assure que la douleur n'est pas généralisée, mais bien limitée, *en un point* (milieu de ligne reliant ombilic à épine antéro-supérieure), le point de Mac Burney.

Après avoir pensé à une fièvre typhoïde (*d'autant plus qu'un habitant de la même maison est en ce moment à l'hôpital pour typhoïde*), on conclut à une appendicite.

On ne sent d'ailleurs, ni au point douloureux ni autour, aucun empatement; la paroi n'y est pas tendue.

Diète lactée et purgatif (huile de ricin à doses successives).

De jour en jour, la douleur adiminué, et le 1^{er} mars a absolument disparu. Selles rétablies. Commence à manger.

Le 11 mars, part au Vésinet.

Ou encore c'est l'observation suivante, que nous empruntons à Josué et Clerc (1).

OBSERVATION II

F..., âgé de 23 ans, entre le 21 juillet, salle Cruveilhér, n^o 2, dans le service de M. le D^r Oulmont.

A. H. — Père et mère bien portants. Un frère mort de bronchite.

A. P. — Le malade a eu dans son enfance une coxalgie ayant abouti à l'ankylose de la hanche droite.

Il tousse de plus tous les hivers.

Le malade se plaint de palpitations depuis huit ans.

Il ne se souvient pas avoir eu de maladies infectieuses, pas de fièvre typhoïde ; peut-être, cependant, a-t-il été atteint de rougeole.

Etat du sujet à son entrée à l'hôpital. — L'état général est mauvais ; le faciès anxieux, très adyna-

(1) Josué et Clerc. — Bulletin Société anatomique, fac. XVIII, 1896. Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic. Autopsie.

mique, le malade présente des soubresauts des tendons avec tremblement des lèvres, lassitude profonde, sans agitation, délire. Il se plaint d'une céphalalgie intense; la douleur est surtout marquée au pourtour des globes oculaires et à la nuque. La peau est couverte de sueurs assez abondantes. La température est de 39,4. L'inappétence est complète, la voix est vive. Le malade qui aurait eu au début de sa maladie de la diarrhée fétide, est actuellement constipé.

La langue est étalée, blanche, humide.

La rate est augmentée de volume. Le ventre est ballonné, indolore spontanément et à la pression; à la palpation, on constate du gargouillement dans la fosse iliaque droite. Il n'y a pas de taches rosées lenticulaires.

L'examen des poumons ne révèle rien d'anormal, il n'y a pas de râles sibilants ni ronflants. Le malade est cependant oppressé; il tousse un peu, sans cracher.

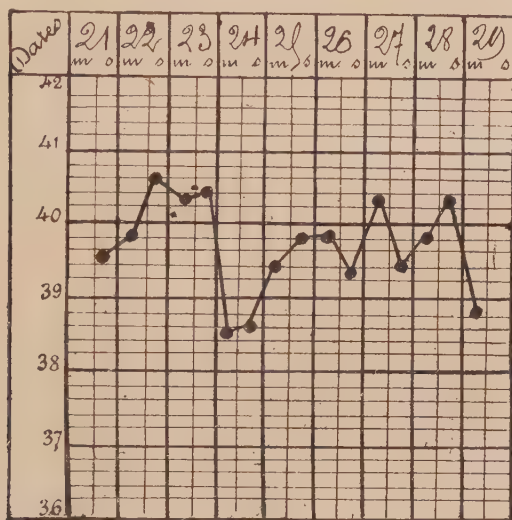
Le pouls n'est pas dicrote, il y a 80 pulsations, la tension semble élevée. Le cœur est hypertrophié et présente un souffle systolique à la pointe et à la base.

Les urines rares, foncées, ne contiennent pas d'albumine.

Début de la maladie. — C'est le 16 juillet, six jours avant son entrée, que le malade a été pris brusquement de forts maux de tête avec vertiges et courbature; il n'a eu ni frisson ni point de côté. Le lendemain, 17, la céphalalgie persiste avec courbature générale et

frissons ; il n'y a pas d'épistaxis. Un peu de diarrhée jaune fétide fait son apparition ; la respiration est gênée.

Marche de la maladie. — Le 22 juillet, état stationnaire le matin. Enveloppements froids toutes les trois heures.



Le soir, le malade se sent mieux. L'état général est meilleur. La constipation persiste, le malade ne va à la selle qu'avec des lavements.

Le 23, même état. Le malade se sent cependant mieux. On commence les bains froids à cause de la persistance de l'élévation thermique.

Le 24, le malade se sent très bien le matin. L'état général s'est beaucoup amélioré. Le ballonnement du

ventre reste cependant stationnaire. Le soir, léger délire.

Le 25, le malade a déliré toute la nuit. Le matin, il est abattu, les yeux sont excavés, il répond à peine aux questions. La céphalalgie est intense. Le ventre n'est pas douloureux, le ballonnement est toujours très marqué et à la palpation on sent les anses intestinales agglutinées les unes aux autres comme si un exsudat commençait à se former dans la séreuse. La constipation persiste. Il n'y a toujours pas de taches rosées, ni sur le ventre ni sur les autres régions. Le pouls normal est à 84. L'auscultation des poumons est toujours négative. Le malade a uriné 500 grammes d'urine albumineuse dans les vingt-quatre heures.

Le soir, l'état général est grave; le malade ne répond pas aux questions. Subdélire presque continu avec adynamie et soubresauts des tendons. La langue est sèche, les narines pulvérulentes. Le ventre est très ballonné, douloureux à la pression, la constipation persiste.

Le 26, le malade est plongé dans un état adynamique profond. Le pouls présente 110 pulsations, il est faible et intermittent. La respiration est supérieure, mais il n'y a rien à l'auscultation. La face est très amaigrie, excavée; d'ailleurs les masses musculaires ont rapidement fondu, et l'émaciation est très marquée, contrastant avec le volume de l'abdomen météorisé. Il y a quelques vomissements. La langue est sèche. La

constipation persiste toujours. Il n'y a toujours pas de taches rosées. On prescrit des injections sous-cutanées d'huile camphrée.

Le 27, même état.

Le 28, état encore aggravé. Les pupilles ne réagissent plus. La respiration est bruyante et entrecoupée. Coma.

Le 29, même état. 60 respirations. 110 pulsations. Mort à 4 heures du matin.

Sérodagnostic. — Le sérodagnostic a été fait deux fois. Une première fois le 22 juillet, sixième jour de la maladie, par le procédé de la goutte de sang mêlée directement à 6 ou 7 fois le même volume de culture de deux jours de bacille d'Eberth. La réaction s'est produite assez nettement sans cependant entraîner une conviction absolue, sans doute parceque nous comparions avec d'autres cas où elle apparaissait avec une grande intensité.

Une deuxième épreuve tentée le 26 juillet, 10^e jour de la maladie, donne des résultats absolument probants. Nous avons recueilli une assez grande quantité de sang par piqûre du doigt avec une lancette flambée dans un petit récipient stérilisé, puis séparé le sérum du caillot. Le sérum additionné de 5 ou 6 fois son volume de bouillon stérile a été ensemencé avec du bacille d'Eberth et, au bout de 15 heures environ, il s'est formé des grumeaux visibles à l'œil nu; au microscope les bacilles immobiles sont réunis et agglutinés en gros

amas réfringents. Le diagnostic fièvre typhoïde a donc pu être porté d'une façon ferme, nous avons vu que l'autopsie l'a confirmé.

Comme le font remarquer les auteurs, le tableau clinique du malade permettait le doute, car il fournissait de nombreux arguments en faveur du diagnostic de granulie à localisation, surtout péritonéale. Il n'y a pas de taches rosées lenticulaires; à l'auscultation de la poitrine, on ne trouve pas de râles sibilants; les sueurs assez abondantes que présente le malade ne sont pas habituelles dans la dothiènerie; la peau des typhiques est en général sèche et brûlante; la langue blanche, étalée, humide; la constipation opiniâtre; les vomissements du malade gênent encore le clinicien pour affirmer la fièvre typhoïde. Le début brusque n'est pas commun non plus dans cette maladie. La sensation d'agglutination si spéciale que donnaient les anses intestinales répondait mieux à la granulie péritonéale. L'émaciation si rapide du sujet n'est pas, en général, le fait de la fièvre typhoïde où l'amaigrissement est plus tardif et se produit au moment de la convalescence. Si l'on ajoute que le sujet a des antécédents manifestes de tuberculose, collatéraux et personnels (frère mort de « bronchite », ancienne

coxalgie, bronchite tous les hivers), on conçoit que le diagnostic ait pu hésiter et pencher vers la tuberculose aiguë.

Il y a des cas plus embarrassants encore et où non seulement les signes cliniques, mais encore certaines données bactériologiques semblent imposer le diagnostic de fièvre typhoïde. On fait le sérodiagnostic, et il montre l'erreur où on s'engageait. Rien de plus probant à cet égard que l'observation communiquée par M. Lemoine à la Société médicale des Hôpitaux (1).

OBSERVATION III (Lemoine)

B. L..., 22 ans, entré à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce le 25 mai 1896, décédé le 2 juillet. Fièvre typhoïde à 17 ans.

Depuis cinq jours, le malade a été pris d'embarras gastrique avec fièvre. Légères épistaxis, vomissement, un peu de diarrhée. Céphalée, vertiges, insomnie. A son entrée, le malade présente de la stupeur, de la céphalalgie, des vertiges. La langue est blanche. Anorexie absolue.

(1) Lemoine, médecin-major de 1^{re} classe, professeur agrégé au Val-de-Grâce : Présence du bacille d'Eberth dans les selles d'un homme atteint de tuberculose aiguë. Sérodiagnostic négatif. Bull. de la Soc. méd. des Hôp. 6 août 1896, p. 675.

Il tousse un peu. Du côté de l'abdomen, on note un peu de ballonnement du ventre, une légère augmentation de la matière splénique, pas de douleur bien nette dans la fosse iliaque droite. Il n'y a plus de diarrhée.

L'auscultation de la poitrine révèle des signes suspects au sommet droit et des râles aux deux bases.

La température est de 40°, et elle a oscillé pendant toute la maladie entre 39 et 40°. Plus tard, l'apparition de sueurs profuses, l'accentuation de symptômes pulmonaires et dyspnée considérable éclairèrent le diagnostic. Les signes d'auscultation restèrent pendant toute la durée de la maladie assez obscurs.

Des prises faites dans les selles du malade et ensemençées sur milieu d'Elsner à plusieurs reprises donnèrent une fois, le 18 juin, du bacille d'Eberth ou, du moins, un bacille présentant tous les caractères morphologiques et de cultures du bacille typhique. Celles-ci subissaient une glabrification rapide lorsqu'elles étaient additionnées de quelques gouttes du sérum de M. Chantemesse.

Après la communication de M. Widal, le 27 juin, on fit l'expérience du sérum dans les conditions indiquées par notre collègue, et ce sérum laissa persister le trouble des cultures du bacille d'Eberth.

L'autopsie, faite le 3 juillet, vérifia le diagnostic de tuberculose aiguë et permit de constater l'intégrité absolue des plaques de Peyer. La rate était ramollie, mais non hypertrophiée. La culture ne donna que des colo-

nies de coli ; cette constatation, d'ailleurs, n'a guère d'importance, l'autopsie ayant été pratiquée 24 heures après la mort.

Ainsi donc, voilà un malade chez qui les symptômes cliniques appelaient le diagnostic de fièvre typhoïde, dans les selles de qui le bacille d'Eberth présent venait confirmer le diagnostic. Le séro-diagnostic est négatif et, en effet, l'autopsie montre d'une façon irrécusable qu'il ne s'agit pas d'une fièvre typhoïde.

Inversement, nous possédons une observation où les symptômes cliniques inclinaient, malgré certaines particularités, à faire porter le diagnostic de fièvre typhoïde, mais où le sérodiagnostic négatif eut raison contre la clinique ; l'autopsie, en effet, vint nous montrer qu'il ne s'agissait nullement de fièvre typhoïde.

OBSERVATION IV (Personnelle)

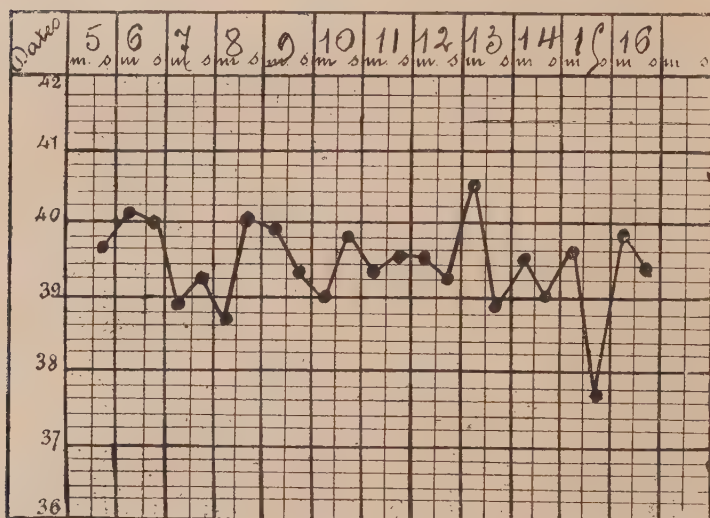
S... Hippolyte, 57 ans, employé, entré à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, salle St-Augustin, n° 21, le 5 août 1896.

A. H. — Père mort ? Mère morte d'un catarrhe pulmonaire à l'âge de 54 ans.

A. P. — Rien.

6 août. Le malade entré hier dans le service a une

température très élevée. Il se plaint surtout de douleurs de tête et raconte qu'il a été pris, il y a 6 jours, d'une courbature avec douleurs dans la plupart des articulations, y compris celles des doigts et des orteils. Il a été obligé de s'aliter, et a eu des frissons avec une forte fièvre qui dure depuis. Il signale en outre une insomnie qui persiste depuis le moment où il s'est alité. Pas d'appétit. Il n'a pris aucun aliment pendant ces 6 jours



et a eu un vomissement qu'il rattache à l'absorption d'antipyrine.

Actuellement, il se plaint toujours de vives douleurs de tête. Les douleurs dans les articulations sont beaucoup moins fortes qu'au début. Le ventre est ballonné, mais peu douloureux à la palpation.

Rien à l'auscultation.

Traitement : 2 gr. d'antipyrine.

Le 7 août, température toujours élevée, mais qui cependant a baissé d'un degré ce matin. La céphalalgie persiste. Le ventre est toujours ballonné. La langue est très sèche.

A l'auscultation de la poitrine, bien que le malade dise ne pas tousser, on entend quelques ronchus.

Les urines sont peu abondantes et foncées. L'acide azotique y décèle la présence d'un peu d'albumine.

Le 8, la température commence à baisser. Le malade est très abattu, mais souffre moins. Lavement. Il a eu des selles liquides avec des matières moulées, noires, mêlées d'un peu de sang.

Le 9, la température qui, hier matin, était descendue à 38°7, est remontée à 40° hier au soir, et s'y maintient ce matin. Toujours de la céphalalgie. C'est surtout la région frontale qui est douloureuse. Auscultation des poumons. Respiration normale. L'examen immédiat d'une culture du bacille d'Eberth avec du sérum du malade ne donne rien.

Le 10, la température est un peu moins élevée. Le pouls est de 96 pulsations. Il est dicrote. Le malade est toujours très abattu. Il se plaint de ne pouvoir dormir un instant. Céphalalgie moins vive. Les selles, après le lavement (le malade ne va à la selle qu'avec un lavement), sont noires, mais il n'y a plus de sang comme le 8. Le ventre est dur, ballonné.

Le 11 août, on ensemente des tubes de bouillon contenant du sérum avec du bacille d'Éberth, suivant la méthode de M. Widal.

Le 12, l'ensemencement n'a produit aucune coagulation comme dans le cas de dothiénenterie. Le malade se trouve toujours faible. Il a l'air plongé dans un état de somnolence. Insomnie persistante. Céphalalgie.

Sur la peau de l'abdomen qui est toujours tendue, on remarque quelques taches qui ne ressemblent pas aux taches rosées de la fièvre typhoïde. Par la percussion, on note une grosse rate. Le malade continue à n'aller à la selle qu'avec des lavements. Plus de sang dans les matières.

Le 15, au matin, le malade est beaucoup plus abattu. Son pouls est mauvais. Il est petit, misérable, très rapide. Les selles, après le lavement, sont toujours les mêmes.

Le 16, même état que la veille. Le pouls est de plus en plus misérable. La poitrine est encombrée. Le malade est tout à fait adynamique. Mêmes selles.

Il meurt à 4 heures de l'après-midi sans avoir eu de délire, ayant conservé sa connaissance jusqu'à la fin.

Autopsie. — On trouve dans l'estomac, vers la région pylorique, deux ulcérations profondes, noirâtres, qu'il est difficile de rapporter à leur cause, mais dont on peut dire en tous cas qu'elles ne sont certainement pas typhiques. L'intestin, d'ailleurs, est d'un bout à l'autre, parfaitement sain.

Mais on comprendra que ce qui nous a surtout frappé parmi les diagnostics différentiels assurés par le sérodiagnostic, c'est la séparation de la fièvre typhoïde et des fièvres palustres. Nous avons passé 20 ans de notre vie dans un pays à fièvres ; nous y retournons ; et ce sera sans doute pour nous l'occasion d'appliquer maintes fois le sérodiagnostic que d'assister à ces formes irrégulières de fièvre palustre que nous réunissons encore faute de mieux sous le nom de paludisme à forme typhoïde et de fièvres typhomalariennes.

La fièvre palustre, a bien pour type la forme intermittente ; mais dans notre pays les autres types sont d'observation aussi courante.

Les médecins de la marine française ont bien décrit ces formes continues dont le type est la « typhoïde palustre » (1).

(1) Nous ne saurions analyser ici les travaux si attachants sur la pathologie des pays chauds. Nous ferons le plus grand profit des ouvrages de Laveran, et aussi du traité de Corre : *Traité des affections typhoïdes des pays chauds*.

Il faut rapprocher de ces types cliniques bâtarde cette fièvre continue qui sévit en Syrie et dont le Docteur de Friess (Lyon médical, 19 juillet, p. 383), a donné récemment une étude si curieuse : « la fièvre continue à Jérusalem ».

La fièvre typhoïde est la seule maladie que l'on pourrait confondre avec la fièvre continue dont nous parlons. Généralement, l'ascension brusque de la température avec ou sans période d'accès intermittents, l'état des voies diges-

La typhoïde palustre ressemble de tous points à la typhoïde vulgaire, mais cela paraît bien être du paludisme.

La typhomalarienne au contraire est regardée par la majorité des auteurs comme la résultante d'une infection double, paludisme et fièvre typhoïde. Mais il y a là, nous le répétons, des recherches nouvelles à faire; si l'infection est double, ses agents pathogènes cependant n'existent pas toujours *en même temps* dans l'organisme : M. Laveran ne rapporte-t-il pas dans son traité des fièvres palustres des cas bien curieux de plusieurs malades atteints de fièvre typhomalarienne et chez qui l'hématozoaire disparaissait du sang pendant toute la durée de l'infection éberthienne pour reparaître ensuite. Qu'il nous soit permis à ce sujet d'apporter ici une observation clinique qui nous a été communiquée par notre compatriote et ami M. le docteur Coiscou.

tives, la constipation, les phénomènes négatifs du côté de l'appareil respiratoire, de l'appareil abdominal et du système nerveux, l'absence de taches rosées lenticulaires, la défervescence plus rapide de la température, et des accès intermittents terminant ce complexe nosologique, tout cela plaide en faveur de la fièvre continue qui nous occupe. Mais le diagnostic peut être parfois fort difficile.

OBSERVATION V (Personnelle)

A. A..., enfant de 4 ans a toujours séjourné dans un pays palustre (Sto-Domingo, Antilles) où on observe en même temps la fièvre typhoïde à état sporadique : c'est bien la fièvre typhoïde avec tous les caractères cliniques que nous sommes habitués à lui reconnaître dans les hôpitaux de Paris.

Cette enfant après deux jours de malaise vague est prise d'un accès palustre franc, l'accès se reproduit le jour suivant, le second jour puis le troisième, puis le quatrième : c'est bien le tableau d'une fièvre palustre à type quotidien, sauf que dans l'intervalle des accès la rémission n'est pas complète et que l'état de l'enfant est toujours d'un malaise général. Le cinquième jour après le premier accès (c'est-à-dire en somme à la fin du premier septenaire de la maladie, les signes sont ceux d'une fièvre typhoïde : la température est à 39° le matin, 40°, 40°5 le soir ; l'enfant saigne du nez à plusieurs reprises ; elle va plusieurs fois par jour en diarrhée jaune ocre fétide ; il y a du gargouillement dans la fosse iliaque droite ; il y a des vomissements muco-bilieus (on sait que les vomissements ne sont pas rares dans la fièvre typhoïde de l'enfant) : l'insomnie est persistante ; il y a du subdélire. Et les choses vont ainsi pendant un septenaire, rappelant si bien la fièvre typhoïde que par deux fois l'enfant rend en mélæna

le sang d'une hémorrhagie intestinale — le seizième et le dix-huitième jour. — On voit en même temps quelques plaques ulcéro-membraneuses dans la bouche. On a institué le traitement classique de la fièvre typhoïde, antisepsie intestinale, drap mouillé, et vers la fin du troisième septenaire tous les symptômes typhiques s'amendent ; ils s'amendent mais pour faire place à de nouveaux accès palustres très nets. On donne la quinine. Mais les accès ne cèdent pas, l'enfant tombe dans un état d'adynamie profond. Vers la fin du quatrième septenaire une broncho-pneumonie se déclare rendant plus grave encore l'état de l'enfant. Le trente-sixième jour, ptose de la paupière supérieure droite, dilatation pupillaire à droite, strabisme convergent double. En même temps l'enfant a du délire et présente des soubresauts des tendons. Le lendemain, trente-septième jour de la maladie l'enfant mourut. La température prise encore quatre heures avant la mort était de 39°5.

*
* *

Mais arrivons maintenant à la critique proprement dite du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. La question, en somme, se pose ainsi :

1° Le phénomène est-il constant dans la fièvre typhoïde ?

2° N'existe-t-il pas dans le sérum des gens sains ou atteints d'affections autres ?

*
* *

1° Le phénomène est-il constant dans la fièvre typhoïde.

Il est inutile d'énumérer les cas aujourd'hui au nombre de plus de deux cents où le sérodiagnostic a été pratiqué avec succès. Les observations sont venues de tous les pays, confirmatives de la proposition de M. Widal.

Le point intéressant serait de rencontrer une observation où le sérodiagnostic eut été mis en défaut. Mais ici il s'agit de bien poser les termes de la question, de bien savoir de quoi l'on parle

si on veut s'entendre, de bien *définir* la fièvre typhoïde.

Il est certain que si on comprend la fièvre typhoïde comme l'entité anatomo-clinique que nous ont décrite les anciens maîtres — une fièvre qui dure trois septenaires, l'un de fièvre montante, l'autre de fièvre stationnaire, le troisième de fièvre descendante, avec une céphalée intense, de l'insomnie, des épistaxis, de la diarrhée — il est certain, disons nous, qu'on ne rencontrera pas un sérodiagnostic positif en tous ces cas qu'on appellera fièvre typhoïde; et cela d'autant moins qu'on ne demandera jamais à l'affection de présenter réunis *tous* les signes que nous avons dit, absolument tous.

Mais cette conception anatomo-clinique est, faut-il le répéter, dépassée maintenant; et c'est à son étiologie, à son agent pathogène que nous jugeons aujourd'hui la fièvre typhoïde.

Eh bien! dans tous les cas bien et dûment constatés de fièvre typhoïde ainsi définie par le bacille, le sérodiagnostic a été positif.

Sans doute M. Haushalter a-t-il fait connaître au Congrès de Nancy un cas personnel de sérodiagnostic négatif chez un malade présentant les signes cliniques de la fièvre typhoïde. Mais la preuve bactériologique n'a pas été faite. — Sans

doute encore M. Etienne (1) a-t-il rapporté l'observation suivante d'une femme de 26 ans atteinte de fièvre typhoïde grave vers le milieu du cinquième mois d'une grossesse. Tandis que le sérum du sang maternel donna la réaction agglutinante, le sérum du sang extrait du cœur du fœtus ne la donna pas. Mais le fait s'explique très bien de la façon suivante : le placenta, filtre parfait, a empêché le passage dans le sang du fœtus des toxines et des antitoxines maternelles.

Et d'autre part ce fœtus (contrairement à la règle générale) ne présentait, quant à lui, aucune lésion de fièvre typhoïde. Tandis, en effet, que l'ensemencement avec les organes de la mère a donné des cultures pures de bacilles d'Eberth, l'examen du fœtus montra l'intégrité absolue des viscères dont l'ensemencement reste négatif.

Sans doute, enfin, avons-nous observé dans le service de notre maître M. le professeur Proust, un malade chez qui le diagnostic ne pouvait pas ne pas être porté de fièvre typhoïde ; mais ici encore la preuve bactériologique fait défaut ; et, ici la ponction de la rate a été faite et un ensemencement a été pratiqué du sang splénique sans nulle trace de bacilles d'Eberth (la ponction, il est vrai,

(1) Etienne Presse Médicale, 12 septembre 1896.

a été bien tardive puisqu'elle a été pratiquée un mois après le début de la maladie). Voici cette observation inédite que nous devons à l'obligeance de M. Cavasse, interne du service.

OBSERVATION VI (Résumée).

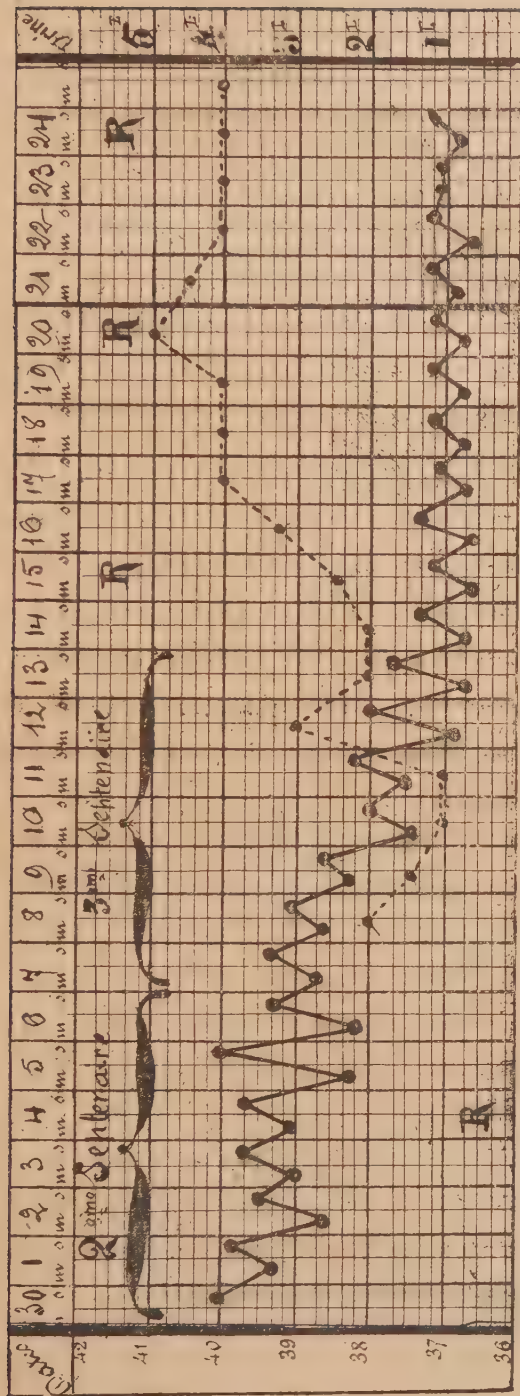
C... Marius, 23 ans, garçon de magasin, entre à l'Hôtel-Dieu, service de M. le professeur Proust, salle Saint-Charles, lit n° 20, le 30 septembre 1896.

C'est un homme qui, bien portant d'ordinaire a commencé à être fatigué vers le 15 septembre, avec une céphalée persistante. Le 22, le malade cesse de travailler et s'alite; il a eu à ce moment quelques filets de sang dans son mouchoir.

La maladie s'aggravant, le malade entre à l'hôpital. Nous le voyons donc, si nous faisons partir la maladie du jour où il s'est alité, au 8^e jour, à la fin du premier septenaire, de son infection.

Pendant un septenaire (le second) la fièvre demeure en plateau, tandis que se déroulent tous les symptômes classiques d'une fièvre typhoïde, y compris les taches rosées. Les symptômes généraux sont d'ailleurs peu marqués, c'est une *typhoïdette*.

Ensuite, pendant un septenaire la température descend en lysis régulière, et le malade est à 37° exactement trois septenaires après qu'il s'est couché; un septenaire de température ascendante (pour quoi il se décide



à entrer à l'hôpital); un septenaire d'état; un septenaire de défervescence.

Il entre alors en convalescence, et la convalescence est marquée par les signes qu'on attribue en général à celle de la fièvre typhoïde : amaigrissement, appétit marqué, polyurie (alors que pendant la fièvre les urines étaient très diminuées), comme on peut s'en convaincre en suivant sur la feuille la courbe d'urine.

Cette observation est bien au point de vue clinique celle d'une typhoïdette. (Le malade était porteur au moment de son entrée d'un chancre syphilitique en voie de réparation. La roséole a commencé à apparaître vers le huitième jour de la convalescence. Mais nous ne pensons pas qu'on puisse un instant s'arrêter au diagnostic de fièvre syphilitique.)

Il était d'autant plus indiqué, avant de recourir au sérodiagnostic, de porter le diagnostic fièvre typhoïde que nous observions en même temps, dans les salles de notre maître M. le professeur Proust, deux autres malades atteints de fièvre typhoïde, qui habitaient le même quartier que notre malade.

Voici par exemple l'observation résumée de l'un des deux cas. Le diagnostic fièvre typhoïde s'imposait avant même l'épreuve du sérodiagnostic laquelle a toujours été positive.

OBSERVATION VII (Personnelle)

Fièvre typhoïde normale. — Sérodiagnostic net.

L..., Eugénie, 20 ans, domestique. Entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. le professeur Proust, salle sainte Madeleine, n° 27, le 3 octobre 1896.

A. H. — Rien à noter d'intéressant. Mère morte d'érysipèle. Père mort d'accident.

A. P. — Toujours bien portante jusqu'au début de l'affection pour laquelle elle entre dans le service.

La malade nous dit que depuis une quinzaine de jours elle se sentait indisposée. Elle n'était pas assez malade pour garder le lit, mais était toute courbaturée. Elle éprouvait des douleurs dans les muscles, surtout dans les mollets. Elle signale en même temps une céphalalgie mais légère, un état de somnolence et de l'insomnie. Elle se décide à entrer à l'hôpital le 3 octobre.

Le 4 octobre, on la voit pour la première fois à la visite du matin.

Elle a une température très élevée. Le pouls très rapide (130 pulsations) est assez bon. La malade est très abattue. Elle comprend mal ce qu'on lui dit, et raconte elle-même que ses idées se brouillent. Elle se plaint peu de mal de tête. Les selles sont fréquentes, diarrhéiques. A la percussion, on trouve une grosse

rate. A l'inspection de l'abdomen, on ne trouve point de taches rosées. Le ventre est un peu ballonné.

Le 5, la malade est toujours très abattue. Ses lèvres sont agitées d'un léger tremblement. Température 30,3 le matin et 40,6 le soir. Pouls rapide, 120 pulsations. Il est régulier mais petit, misérable. Selles très nombreuses, liquides, 6 ou 8 dans la nuit. Pas de taches rosées. Ventre un peu ballonné.

A l'auscultation du cœur, les bruits sont assez bien frappés.

Rien aux poumons.

Le 6, peu de changement. Selles toujours abondantes. La malade prend deux lavements froids par jour. Elle est toujours plongée dans la stupeur, avec un peu de délire par moments.

Le 7, température un peu moins élevée, mais le pouls est très rapide, 130 pulsations.

Le 8, ce matin le malade a eu une syncope qui a duré peu de temps. Elle est plus abattue que les jours précédents. Le pouls est à 132, mais assez fort.

Langue sèche, rôtie. Selles toujours nombreuses, mais moins liquides. Le ventre est un peu ballonné. On y voit des taches qui paraissent être nettement des taches rosées.

Le 9, pouls 128. Le délire est augmenté. C'est un délire triste. De temps en temps, la malade s'agite, veut se lever.

Le 10, pouls 100, bien meilleur qu'hier. Ce qui do-

mine maintenant, ce sont les phénomènes nerveux. La température reste élevée. On commence à baigner la malade. Bains tièdes à deux degrés au-dessous de la température de la malade, répétés toutes les trois heures.

Le 11, ce matin la malade est plus calme, mais son pouls est moins bon, plus rapide, 128 pulsations.

Le 12, les bains sont continués. Pouls, 128.

Le 13, la température de la journée atteint comme maximum 10°. Pouls, 128.

Le 14, pouls, 104, meilleur qu'hier soir, où il avait un peu faibli.

Le 15, pouls 132. La température est peu élevée. On supprime les bains, qui sont remplacés par des enveloppements dans des draps humides. La malade est un peu plus calme. Le ventre n'est plus douloureux.

La diarrhée est peu abondante (deux ou trois selles par jour).

Le 16, pouls 108. On continue les enveloppements humides.

A la poitrine, plus de râles de bronchite. Etat général stationnaire. On fait à la malade deux piqûres de strychnine.

Le 17, pouls 100. Les battements sont pleins, bien frappés. Ce qui persiste, c'est l'état cérébral. La malade est dans un état de somnolence continue. Elle pleure sans raison, bredouille des paroles incompréhensibles. La soirée a été très calme. La malade n'est plus mise

dans des draps mouillés. Elle a dormi toute l'après-midi. Pas de selles dans la journée. Le soir, à 7 heures, elle est calme, le pouls est bon, toujours moins rapide (96 pulsations).

Le 18, pouls 96. La malade commence un peu à sortir de son état de somnolence.

Le 19, pouls 88. La température se maintient normale.

Le 20, pouls 100.

Le 21, pouls 100. La malade reprend peu à peu ses idées. A présent, elle cause mieux et n'est plus abattue. 1 milligr. de strychnine. La malade commence à manger de petits potages.

Le 22, pouls 94.

Le 1^{er} novembre, la malade va tout à fait bien. Elle mange bien, dort bien. Plus de médicaments.

Le 5, depuis quelques jours, la malade se lève. Elle est en pleine convalescence.

Le 11, part au Vésinet.

Le sérodiagnostic a toujours été positif dès l'entrée de la malade.

*
* *

Passons maintenant à l'examen de notre seconde question :

Le phénomène n'existe-t-il pas avec le sérum des individus sains ou atteints d'une autre affection ?

Cette question doit être examinée sous deux pects.

Le sérum typhique précipite-t-il seulement le bacille d'Eberth?

Le bacille d'Eberth est-il précipité par le sérum typhique seul?

Mais pour pouvoir tabler sur les résultats de l'expérimentation ou de la pratique quels qu'ils soient, il faut être prévenu que certaines précautions d'ordre général doivent être prises, faute desquelles une épreuve sérodiagnostique est toujours sujette à caution.

Il faudra toujours être sûr de la réaction de bouillon. Un certain degré d'acidité peut troubler la réaction.

Il faudra avoir toujours une culture bien pure. M. Catrin (1) y insiste. « A diverses reprises, j'ai échoué dans mes tentatives de clarification de bouillon; toujours dans ces cas j'ai trouvé des cultures impures; il semble extrêmement facile de conserver intacte une culture, mais il est bien des occasions de souillure. Dans les cas de doute il ne faut pas manquer de rechercher la pureté de culture. »

MM. Achard et Bensaude (2) ont fait connaître

(1) Catrin. Soc. Méd. des Hôp. 16 octobre 1896.

(2) Achard et Bensaude. Sur l'agglutination des divers échantillons de bacilles d'Eberth et des bacilles paratyphiques. Presse médicale, 25 novembre 1896.

encore qu'avec un même sérum l'agglutination était très différente suivant les échantillons de bacilles d'Eberth. Par exemple, avec un sérum de convalescence à propriété agglutinante atténuée, la séroréaction peut être positive avec un échantillon, négative avec un autre.

Si ce sont là des causes d'erreur qui agissent en empêchant une réaction qui devait être positive, il en est d'autres qui pourraient faire prendre pour une réaction positive une réaction négative. M. Widal avait pris soin dès sa première communication de bien insister sur ce point. « L'œil peut du premier coup tomber sur des amas tellement typiques que le doute n'est pas permis, mais il est un point sur lequel je ne saurais trop insister. Il se peut qu'au milieu des bacilles mobiles apparaissent quelques groupes discrets composés de quelques bacilles réunis mais non comprimés, déformés, entassés les uns sur les autres. Ces groupes n'ont rien de caractéristique, et de leur présence il faut se garder de rien conclure, car on peut les rencontrer après l'addition d'un sérum quelconque à une culture de bacilles d'Eberth. Les amas doivent être si nombreux qu'ils placardent pour ainsi dire le champ du microscope; les éléments qui composent certains de ces amas doivent être assez confluent pour être incompta-

bles ; ils doivent être surtout déformés, agglutinés en une masse, où au centre ils ne soient plus isolables pour l'œil. » Et voilà pourquoi en tout état de cause M. Widal recommande toujours et ne manque jamais de pratiquer une double préparation et un double examen : en même temps qu'une gouttelette de sérum typhique additionnée de sérum, il dépose sur une seconde lame et recouvre également d'une lamelle une gouttelette de culture pure. Au bout de vingt minutes ou d'une demi-heure il porte les deux échantillons sous le microscope et les examine comparativement. Le sérodiagnostic ne sera dit positif qu'au cas où la gouttelette du mélange présente des amas bien plus nets que la gouttelette pure.

Prévenus de ces causes d'erreur, abordons l'étude des faits :

Dès le mois de juillet, moins d'un mois après la communication de M. Widal, M. Paul Courmont (1) communiquait à la Société de Biologie une note « sur l'action du sérum des typhiques sur les cultures de bacilles d'Eberth, de bacilles coli

(1) Courmont. Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Action du sérum des typhiques sur les cultures de bacilles d'Eberth, de bacille coli et d'autres microbes. Note présentée par M. Charrin, compte-rendu de la Soc. de Biologie, 1896, page 819.

et d'autres microbes. » M. Courmont a toujours constaté « une action positive au moins partielle » du sérum typhique sur les cultures de coli bacilles dans les mêmes conditions de doses.

« L'addition de sérum à des cultures déjà faites ne précipite pas franchement le bacille, mais on a un dépôt plus abondant que d'ordinaire et quelques fins grumeaux ; des doses plus fortes achèveraient la réaction. Au microscope, nous avons vu (notamment dans le cas mortel) des agglomérats bacillaires, moins gros que ceux du bacille d'Eberth, mais stables et très nets. Enfin, nous avons surtout constaté d'une façon constante le développement en grumeaux assez épais, dépôt des cultures de coliensemencées en présence du sérum. La réaction est d'abord moins nette que sur le bacille d'Eberth, mais au bout de deux ou trois jours, le liquide se clarifie et la réaction est parfois plus nette que dans les tubes parallèlementensemencés avec de l'Eberth, surtout dans le cas de typhoïde larvée.

L'action positive du sérum du typhique ne prouve donc pas que le bacille soumis à la réaction soit du bacille d'Eberth, mais il ne faudrait pas en conclure un rôle typhogène du bacille coli, comme nous allons le voir.

Nous avons observé la même action coagulante

très nette du sérum des typhiques sur les cultures du bacille de Lœffler et de staphylocoque développées en sa présence (mêmes doses de sérum que précédemment). Il est vrai que ce même sérum est sans action notable sur le bacille pyocyanique et le streptocoque. »

Le sérum typhique entre les mains de MM. Achard et Bensaude a précipité le bacille de la psittacose (maladie des perruches infectieuses) comme l'avaient déjà expérimenté MM. Gilbert et L. Fournier, et deux échantillons de bacilles très voisins, retirés, l'un de l'urine purulente d'une femme qui présentait quelques phénomènes typhoïdes (et chez laquelle une ponction de la rate n'a point donné de cultures de bacilles), et l'autre dans le pus d'une arthrite sterno-claviculaire développée chez un enfant de huit mois à la suite d'une maladie aiguë ressemblant à la fièvre typhoïde. Du rapprochement qu'ils ont fait de ces espèces microbiennes et du bacille d'Eberth, MM. Achard et Bensaude concluent que ces espèces microbiennes ne sont autre chose que le bacille d'Eberth. Donnant avec le sérum la même réaction, il mériterait, d'après MM. Achard et Bensaude, le nom de bacille paratyphique.

(1) *Widal et Sicard*. — Différenciation du bacille typhique

MM. Widal et Sicard (1) répondent : « Les recherches que nous avons entreprises nous ont montré au contraire que la réaction agglutinante peut trancher rapidement et avec la plus grande facilité, le diagnostic du bacille typhique et du bacille de la psittacose. » Revenant alors sur le sérodiagnostic, sa technique, ses difficultés, son interprétation, M. Widal disait : « Dire qu'un même sérum agglutine, ou n'agglutine pas deux microbes d'espèces voisines est pour la pratique, une expression incomplète. L'agglutination a ses règles, la *proportion* de sérum à mélanger au bouillon, le *procédé* à employer pour mettre en présence le sérum et les microbes à examiner sont autant de facteurs importants à préciser et variant suivant les microbes à différencier. » Les amas de la psittacose sont souvent plus petits, laissant libres des bacilles plus nombreux. Si un mélange au dixième donne la réaction, un mélange au quarantième, au trentième et même au vingtième, ne le donne plus, alors qu'elle existe encore très nette pour la culture typhique. « Si l'on varie le procédé technique et si au lieu de faire agir le sérum sur des bacilles déjà *développés*, on le fait agir sur des bacilles

et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. — Soc. de Biologie, 28 nov. 1896 et Presse médicale, 2 déc. 1896.

naissants, la différence devient éclatante, et plus n'est besoin d'appréciation minutieuse pour distinguer les deux microbes. » Si dans deux tubes de bouillon, on met du sérum dans la proportion de 1 pour 40, et qu'on ensemence l'un avec du bacille typhique, le bouillon typhique commencera à s'éclaircir au bout de quelques heures, le bouillon de psittacose au contraire, reste trouble.

Inversement, nous sommes-nous demandé, le bacille d'Eberth est-il précipité par le sérum typhique seul.

Dans la note précédemment citée, M. Courmont disait avoir employé du sérum de malades fébricitants (tuberculose aigue à 40°, pneumonie, deux cas de pleurésie) de cheval antidiphthérique ou antistreptococcique sans avoir jamais obtenu d'aucuns de ces sérums une action coagulante sur les cultures d'Eberth, et sans avoir jamais vu d'agglomération bacillaire au microscope. Notons ici que Monsieur Courmont ajoutait expressément à ses conclusions : « *Aux mêmes doses que précédemment.* »

Nous verrons que le sérum coli agit sur une culture de coli bacille et même en proportion de 1 0/0. Le bacille d'Eberth lui aussi est précipité par le sérum coli, en présence du sérum coli aux

proportions de 1/10 ou 1/15, il forme de petits grumeaux appréciables à l'œil nu au bout de quelques heures et il se fait une précipitation lente qui peut aboutir à une clarification très avancée du liquide en 24 heures. C'est mieux encore, si l'on fait végéter le bacille d'Eberth dans du bouillon additionné de sérum coli au dixième ; il y végète sous forme d'un dépôt grumeleux comme le coli (Rodet).

Le sérum d'un mouton neuf (au 1/10) n'a donné à Monsieur Rodet aucune réaction avec l'Eberth.

Nous avons dit que le sérum typhique précipite le bacille de la psittacose et ces espèces microbiennes que Messieurs Achard et Bensaude appellent paratyphiques. Inversement le sérum des organismes infectés par eux provoque-t-il l'agglutination du bacille d'Eberth ? Les auteurs ont vu presque tous les échantillons de bacilles d'Eberth subir l'agglutination avec le sérum d'animaux expérimentalement infectés de psittacose. Nous avons dit la réponse de MM. Achard et Bensaude.

M. Widal ajoutait : « Mais une méthode aussi bonne soit-elle, ne peut donner que ce quelle peut, une fois, trouverons-nous peut-être la réaction chez un individu non typhique, peut-être fera-t-elle défaut chez un malade pendant tout le cours

d'une dothiènéntérie ; ces cas resteront exceptionnels, si l'on en juge par les faits jusqu'ici publiés. »

Ces observations que demandait M. Vidal, ont-elles été fournies, probantes ?

Une observation de MM. Thoinot et Cavasse réalise, partiellement du moins, le second cas. Voici cette observation :

OBSERVATION VIII

Ces..., Alfred, 31 ans, garçon de magasin.

Le 5 juillet, entrée. Depuis quatre jours, il se sentait mal à l'aise. Il avait, dit-il, des douleurs de tête, mal aux reins, mal à l'estomac. Il dit ne pas avoir eu de diarrhée. Insomnie absolue. Il s'alite ; mais avant-hier il se lève pour aller consulter un médecin, et pendant le trajet, il est pris d'une épistaxis abondante.

Il serait aujourd'hui au cinquième jour de sa maladie.

On songe à la fièvre typhoïde.

Le 8, deux taches rosées sur l'abdomen, bien nettes ; une troisième douteuse. Ballonnement du ventre. Pas de diarrhée.

L'aspect général est assez peu celui d'un typhique. Malgré la température (39°), l'abattement est peu marqué. Loin d'être anéanti, le malade s'intéresse à ce qui se passe autour de lui. Il n'a pas dormi cette nuit.

Langue blanche dans son milieu, rouge à la pointe et sur les bords, mais pas sèche.

La rate est très grosse.

Cœur, rien.

Poumon, sonorité un peu diminuée à gauche, sous la clavicule et dans la fosse sus-épineuse. Expiration prolongée sous la clavicule gauche.

Le poumon respire très mal dans les fosses sus et sous-épineuses gauches.

Myœdème très net.

Le 11, la température est tombée à 37,7. Le malade a dormi de 10 heures du soir à quatre heures du matin, grâce à deux cuillerées de sirop de chloral. Il a la tête un peu lourde. Aucune stupeur.

Langue recouverte d'enduit blanchâtre assez épais, sans rougeur ni à la pointe ni sur les bords. Le ventre n'est pas météorisé. On y remarque une infinité de petites taches, la plupart accuminées et présentant à leur sommet une petite vésicule ; cependant deux sont étalées, s'effacent sous la pression du doigt et ont tous les caractères, à part leur petite dimension, des taches de la fièvre typhoïde. Le malade se plaint de souffrir du ventre ; c'est une douleur sourde, qui a son maximum dans la fosse iliaque droite et presque sous le rebord costal de ce côté.

A la palpation, l'indolence est absolue du côté gauche ; du côté droit, la pression est douloureuse, surtout au voisinage du point de Mac Burney.

Le 15. La température est aux environs de 37° depuis deux jours.

Le 18. $38^{\circ}6$ avant-hier soir, mais aujourd'hui la température est à 37° .

Le 20. La température se maintient à 37° ; le malade se déclare bien portant. *Le sérodiagnostic*, pratiqué à plusieurs reprises depuis le début de la maladie, par le procédé extemporané seulement, a toujours été négatif.

Le 24. L'apyrèxie complète a persisté jusqu'à hier matin; mais dans la matinée, le malade s'est senti mal à l'aise, frissonnant; il avait $38,4$ à midi, $39,8$ le soir. Ce matin $39,6$; il se plaint surtout de céphalée.

Le 25. Epistaxis abondante hier soir (un demi-crachoir). Céphalée. Le ventre est toujours douloureux de la même façon. Pas de diarrhée.

Le 27. Epistaxis avant-hier soir et hier soir; d'ailleurs chaque fois qu'il se mouche il voit un peu de sang dans le mouchoir.

Le 28. Il n'y a plus eu d'épistaxis. Les douleurs dans le ventre persistent. La céphalée a complètement disparu; le malade se sent mieux, la température se maintient entre 38 et 39° .

Le 4 août. Hier soir, quintes de toux et expectoration assez abondante. Le sommet gauche respire toujours aussi mal; râles de congestion aux bases, surtout à droite.

Sur le ventre, trois ou quatre taches rosées, comme celles que nous avons déjà dites.

Le 4. Les taches pâlisent. La fièvre ne dépasse plus 38°, Le malade se sent bien, demande à se lever et à manger, ce qui lui est refusé.

Le 7. La température est à 37°. Depuis ce dernier septenaire, elle est descendue depuis 39° en lisys régulière.

Epistaxis peu abondante hier soir.

Le malade insista tellement pour avoir à manger, qu'on lui permet un œuf et quelques pruneaux.

Le 9. Le malade mange. La température reste à 37°. Le ventre n'est plus, en aucun point, douloureux, mais la rate est toujours volumineuse et douloureuse.

Sérodiagnostic extemporané, négatif.

Le 12. On aensemencé hier deux tubes pour faire le sérodiagnostic par le procédé lent. La réaction est aujourd'hui très nette; les grumeaux précipités ont rendu le bouillon absolument limpide.

Le 13, le malade sort sur sa demande.

Son état général est satisfaisant. La rate est restée grosse.

Le malade, sorti le 13 août, était parti pour la campagne; il s'y est reposé, mangeant bien et dormant bien.

Le 9 septembre, il s'est senti fatigué, sans appétit, avec un peu de fièvre, céphalalgie, quelques frissons. Il a saigné du nez.

Cet état persistant, il se décide à revenir à l'hôpital. Ce dont il se plaint surtout, c'est d'une insomnie abso-

lue. Il faut l'interroger pour apprendre qu'il a, depuis le 9 septembre. deux selles par jour, liquides, très fétides.

Le ventre est un peu ballonné; douleur dans la fosse iliaque droite, pas de gargouillement. Une seule tache rosée, pas absolument nette. La rate est grosse.

Rien au cœur. Pouls, 112, régulier.

Poumon : congestion pulmonaire serrée aux deux bases.

Urines : traces d'albumine.

Le 14, épistaxis.

Le 15, pas de selles hier. Céphalée et insomnie, mais toujours pas d'abattement.

Poule dicrote, 96 pulsations.

Poumon : toujours un peu de congestion à la base droite. A gauche, la congestion s'est condensée en un foyer assez étendu) avec râles sous-crépitaants fins, sans souffle; pas d'expectoration.

Le 17, le malade ne va à la selle qu'avec des lavements.

La congestion pulmonaire diminue.

Insomnie.

Sérodiagnostic extemporané, positif mais très lent; il n'est bien net qu'au bout de trois ou quatre heures.

Le 19, congestion pulmonaire bien diminuée.

C'est aujourd'hui seulement, que les tubes ensemen-cés avant-hier et mélangés de sérum, donnent une réaction bien évidente.

Le 26. La défervescence a commencé le 21 ; aujourd'hui, 37°.

Sérodiagnostic extemporané, positif et d'une netteté parfaite au bout de dix minutes.

Le 2 octobre, le malade, apyrétique depuis sept jours, demande à manger, ce qu'on lui accorde.

Le malade, quoique guéri, prolongeant son séjour à l'hôpital, on en profite pour faire à nouveau l'épreuve sérodiagnostique (extemporanée) aux dates suivantes :

10 octobre, soit 10 jours après l'effervescence.

20 — 20 —

1^{er} novembre, 31 —

L'épreuve du 10 octobre fut faite avec de la sérosité de vésicatoire ; les deux autres avec le sang de ventouses scarifiées.

Toujours *l'épreuve se montre positive*, dans le plus bref délai, et avec des caractères d'une netteté indiscutable.

Et voici maintenant les réflexions dont MM. Thoinot et Cavasse font suivre leur cas et que nous ne saurions mieux faire que de reproduire : « Résumons à grands traits notre observation : il s'est agi d'une fièvre typhoïde abortive classique (à forme très légère) suivie de deux rechutes légères, fait également classique : soit une fièvre typhoïde en trois phases toutes légères.

« Le diagnostic n'a pu être un instant dou-

teux. L'agglutination a manqué absolument pendant la première phase ; elle s'est dessinée pendant la seconde, mais n'a atteint toute sa netteté, qu'à la 3^e ou mieux vers la fin de la 3^e et pendant la convalescence où elle a persisté, indiscutable, tout le temps que nous avons pu suivre le malade.

« Si d'un fait isolé on peut tirer quelque déduction générale, il nous semble que celui-ci comporte les enseignements suivants :

« La réaction de Widal peut dans *certaines cas légers* être extrêmement lente à se produire, il faut une prolongation d'infection, une atteinte double et triple — qui compense par la longueur, la légèreté de l'infection — pour permettre au phénomène de l'agglutination de se dégager nettement.

« Si on n'envisage que la première phase de l'histoire de notre malade, celle où la clinique disait typhoïdette certaine et se trouvait en désaccord avec l'épreuve d'agglutination, — désaccord qui a disparu par la suite, nous l'avons dit — on est porté à dire que peut être a-t-on parfois été au-delà de ce qui était permis, en refusant l'étiquette fièvre typhoïde à certaines modalités très légères (du type de l'embarras gastrique) où le séro-diagnostic était négatif. Dans notre observation il y avait plus qu'embarras gastrique : il y avait

typhoïdette à appareil léger, mais complet; et l'agglutination était absente. Le cas n'eût pas manqué, avec la tendance actuelle, d'être embarrassant, il eût été peut-être même contesté si le malade nous avait quitté dès l'apyrexie première, la suite a démontré que c'eût été bien à tort qu'au nom du sérodiagnostic on eût voulu méconnaître les affirmations si nettes de la clinique. On a peut-être, il y a quelques années, trop facilement annexé les cas d'embarras gastrique à l'infection typhoïdique; au nom du sérodiagnostic, on fait peut-être aujourd'hui des retranchements trop absolus.

« Il nous a paru que cette observation était de notion à intéresser la Société. Le sérodiagnostic semble maintenant établi par les brillants travaux de M. Widal sur une base solide; et nous en avons maintes fois nous-mêmes éprouvé la haute valeur. Il ne reste que quelques points de détails à fixer : c'est à quoi tend, dans la mesure où elle est valable, l'histoire de notre malade ».

MM. Villiès et Battle disent avoir obtenu la réaction agglutinante du bacille d'Eberth avec le sérum d'un paludique. Ces auteurs parlent du procédé extemporané, ils ne disent pas s'ils ont employé aussi le procédé lent.

M. Catrin (1) a fait connaître deux cas où la

(1) Catrin. Société Méd. des Hôp., 16 octobre 1896.

sérosité d'abcès à staphylocoques (2) donnait la réaction agglutinante avec le bacille d'Eberth.

Telles sont les seules observations cliniques où la réaction agglutinante du bacille d'Eberth d'une part n'a pas été obtenue (ou obtenue immédiatement) avec le sérum d'une fièvre typhoïde, d'autre part a été obtenue avec un autre sérum que celui d'une fièvre typhoïde.

C'est bien peu de chose si l'on considère l'énorme somme d'observations confirmatives de la découverte de M. Widal; et si ce sont celles-là que nous nous sommes attaché à mettre en lumière c'est, nous le répétons, que la découverte de M. Widal nous paraît un fait dorénavant établi avec une telle certitude scientifique qu'il ne le faut même plus discuter.

(2) L'auteur apportait un troisième cas de réaction avec le sérum d'un paludique, mais outre que la clarification fut lente et peu nette, le malade de M. Catrin avait eu la fièvre typhoïde cinq ans auparavant.

CHAPITRE II

PRÉSENCE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE DANS LES DIVERSES HUMEURS DE L'ÉCONOMIE.

La sérosité des vésicatoires a donné d'une façon constante à M. Widal la réaction agglutinante. Comme on a pu voir dans l'observation VIII que nous rapportons plus haut, c'est avec la sérosité de vésicatoire que MM. Thoinot et Cavasse ont obtenu une réaction agglutinante aussi belle et aussi rapide (dix minutes) qu'avec le sérum sanguin.

Le liquide séreux d'une pleurésie typhique a été expérimenté par M. Ménétrier (1). L'auteur n'avait pas trouvé dans le liquide de pleurésie la réaction agglutinante présente dix jours avant dans le sérum du malade. MM. Widal et Sicard

(1) Ménétrier. Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Réaction agglutinative du sérum sanguin. Pas de réaction agglutinative du sérum de l'épanchement. Soc. de Méd. des Hôp. 4 décembre 1896.

ont fait connaître à la Société Médicale (séance du 11 décembre 1896) qu'ils avaient repris ces recherches avec la sérosité pleurale prélevée sur des cadavres de fièvre typhoïde. Leurs résultats ont toujours été positifs. Les auteurs inclinent à croire que la réaction agglutinante est toujours présente dans la sérosité qui humidifie normalement les feuillets de la plèvre, ne fusse d'abord que par la rapidité avec laquelle elle est secrétée.

Avec le lait de femmes atteintes de fièvre typhoïde, MM. Tiercelin et Lenoble (1) ont obtenu une réaction agglutinante très nette; de même MM. Achard et Bensaude (2). MM. Mossé et Daulic (3) ont obtenu au cours de la fièvre typhoïde et pendant la convalescence l'action agglutinante avec le bacille d'Eberth. Il s'agissait d'une femme de vingt ans, vigoureuse, au sixième mois de sa grossesse. Les résultats ont été positifs dans trois examens pratiqués respectivement au 12^e, 18^e et 34^e jour de la fièvre typhoïde.

Dans un cas où il a expérimenté avec de la

(1) Tiercelin et Lenoble. Presse Médicale. Paris, 1896, page 374.

(2) Achard et Bensaude. Bull. et Mem. Soc. de Méd. des Hôp. de Paris. 3 S. XIII, p. 679-68.

(3) Mossé et Daulic. Action agglutinante du colostrum sur le bacille d'Eberth. Travail présenté par M. Beclère. Bull. Soc. de Méd. des Hôp. 3 décembre 1896, p. 818.

sérosité péricardique recueillie sur un cadavre, M. Achard eut un résultat négatif (1). Il obtient, au contraire, trois résultats positifs avec la sérosité pleurale des typhiques, une fois sur le vivant, deux fois sur le cadavre.

Dans la sueur, Thiercelin et Lenoble (2) n'ont pas trouvé la réaction agglutinante. Les auteurs ont soin de noter, et la chose est importante, nous l'avons vu à propos des larmes, que la sueur de leur malade était naturelle, et non pas expérimentale, pourrait-on dire, provoquée, par exemple, par une injection de pilocarpine.

Les larmes possèdent l'action agglutinante, ou du moins la sécrétion lacrymale qui baigne normalement les culs-de-sac de la conjonctive. Car cette distinction qu'invoquent, nous l'avons vu, MM. Widal et Sicard entre la sérosité pleurale normale et la brusque irruption d'un épanchement dans la plèvre, cette distinction s'impose absolument pour les larmes.

En effet, la réaction est toujours obtenue avec une goutte de sécrétion lacrymale puisée avec une pipette au grand angle de l'œil; et elle n'existe pas, au contraire, dans la sécrétion lacrymale

(1) Achard. Soc. Méd. des Hôp. 4 décembre 1896.

(2) Thiercelin et Lenoble. Soc. de Biologie, 5 décembre 1896.

exagérée par impression des vapeurs d'ammoniaque, par exemple

Le pus, les urines, la bile ont quelquefois la réaction agglutinante.

Pour ce qui est du point un peu particulier du sang du fœtus d'une mère infectée, nous avons rapporté déjà le cas d'Etienne : le sérum du fœtus n'était pas agglutinant. Il y a des cas analogues d'Achard et Bensaude, Thiercelin et Lenoble, Charrier et Appert. Toutefois Chambrelent et Saint-Philippe (1) ont constaté la réaction agglutinante dans le sang d'un fœtus né, au huitième mois, d'une femme typhique.—MM. Charrier et Appert ont rencontré le pouvoir agglutinant dans le placenta d'une femme typhique morte au vingtième jour de la maladie. Le placenta avait subi un lavage prolongé, puis un fragment avait macéré 24 heures dans l'eau. L'eau de macération présenta la réaction.

(1) Chambrelent et Saint-Philippe. Société d'Obstétrique et Gynécologie. Bordeaux, novembre 1896.

CHAPITRE III

DATE D'APPARITION ET DE DISPARITION DE LA SÉRORÉACTION

Sérop pronostic

La règle est que la réaction agglutinante apparaît dans le sang à la fin du premier septenaire. Les cinquième, sixième jour sont souvent notés. Il y a quelques observations du troisième jour (1). — D'autre fois, elle pourrait être beaucoup plus tardive dans son apparition s'il faut en croire l'observation de MM. Thoinot et Cavasse

(1) On a vu dans le compte-rendu analysé plus haut de MM. Johnston et Taggart, deux cas de séroréaction apparaissant à la fin du second jour. Sans doute nous le répétons, on ne saurait apporter dans l'appréciation de ces temps une rigueur mathématique. On sait combien il est difficile, impossible parfois, de fixer le début de la fièvre typhoïde, de faire le départ entre le dernier jour des prodromes et le premier jour de la maladie. Fixer, comme nous le faisons en pratique, le premier jour, au jour où le malade a pris le lit pour ne plus le quitter, cela est clinique, mais est seulement clinique. Mais dans les cas de Johnston et Taggart auxquels nous faisons allusion, la température était de 37°, 48 heures avant qu'on obtint la séroréaction. Les chiffres de ces auteurs paraissent donc peu attaquables.

que nous relatons plus haut (obs. VIII), puisque dans ce cas, toute la première attaque se passa sans donner jamais la séroréaction, et que c'est au cours de la première rechute seulement qu'on pût constater cette réaction.

Jusqu'à quel temps après la fièvre typhoïde, ce sérum conserve-t-il sa propriété agglutinante? Il faudrait, pour le fixer d'une façon absolue, des chiffres plus nombreux que ceux que nous posédons jusqu'à présent; car ce que nous savons de la réaction agglutinante nous permet de la séparer absolument de la propriété bactéricide, et c'est sur cette dernière seulement qu'a porté jusqu'à ces dernières années l'expérimentation.

Les chiffres apportés par les observations paraissent très variables; et si on a signalé certains malades dont le sérum après trois semaines avait perdu tout pouvoir agglutinant, on l'a, par contre, vu persister pendant cinq ans. Ce dernier chiffre est le chiffre maximum jusqu'ici connu (1).

(1) Rien d'étonnant à ce que la propriété agglutinante persiste plusieurs années dans son milieu normal du sang humain, si l'on en juge par la persistance de la propriété agglutinante dans des conditions peu favorables. M. Widal (Soc. de Méd. des Hôp. 26 juin 1896), a signalé la persistance du pouvoir agglutinant dans du sang desséché depuis 4 mois. C'est justement la persistance dans le sang desséché du pou-

Y a-t-il, dans la précocité d'apparition de la séro-réaction, dans son égalité aux examens successifs, dans son intensité, un élément d'indication, de ce que sera la fièvre typhoïde ? Y a-t-il, dans la façon dont se comporte la séroréaction lors de la convalescence, un élément d'appréciation de ce que sera cette convalescence, unie ou au contraire traversée de rechutes. M. Courmont a le premier prononcé le nom de séropronostic. Catrin aborda « avec une certaine réserve, ce terrain moins solide » (Soc. Méd. des Hôp. 16 sept. 1896). L'idée, très séduisante dans sa simplicité, est celle-ci : plus une infection est grave, profonde, plus tôt apparaîtra la réaction agglutinante d'infection et plus marquée sera-t-elle.

Mais d'abord, il est un procédé indiqué par M. Widal pour mesurer l'intensité de la réaction. On met dans un premier tube, un centimètre cube de bouillon (c'est-à-dire 20 gouttes), dans un second tube deux centimètres cubes de bouillon (c'est-à-dire 40 gouttes) dans un troisième tube trois centimètres cubes de bouillon (c'est-à-dire 60 gouttes), dans un quatrième, dans un cinquième, quatre, cinq centimètres cubes, c'est-

voir agglutinant qui a rendu possible la façon de procéder du Conseil d'Hygiène du Canada dans son enquête sur le sérodiagnostic.

à-dire 80, 100 gouttes). On ensemence chacun des tubes ; on ajoute à chacun une goutte de sérum et on porte à l'étuve.

Si, par exemple, le tube contenant trois centimètres cubes de bouillon (60 gouttes) donne la réaction, alors que ne le donne pas le tube contenant quatre centimètres cubes de bouillon, on dit que le pouvoir agglutinatif a été de 1 pour 60 au moins, mais au-dessous de 1 pour 80. Et c'est, en effet, la moyenne du pouvoir agglutinatif.

Ceci posé, existe-t-il vraiment une relation entre la gravité de la fièvre typhoïde et l'intensité du pouvoir agglutinatif ? M. Catrin, sans rien affirmer estimait avoir obtenu des données encourageantes.

M. Thiroloix, (1) s'il a vu des réactions très rapides et très nettes dans des cas de fièvre typhoïde graves terminées par la mort, n'en a pas vu de moins rapides et de moins nettes dans d'autres cas graves aussi, mais terminées par la guérison.

Sans doute existe-t-il des complications de la fièvre typhoïde, complications graves, complications mortelles, que la réaction d'infection

(1) Thiroloix. Presse Médicale, 5 novembre, 1896 Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.

sera toujours impuissante à pronostiquer puisqu'elles ne sont pas fonction d'infection (hémorrhagie intestinale, perforation intestinale) — mais d'autres complications, la myocardite, par exemple, sont bien d'ordre infectieux, et on a peine à renoncer à cette idée, qu'on ne pourra, un jour, apprécier et mesurer la gravité de l'infection.

Ce séropronostic serait d'autant plus précieux que ce ne sont pas les formes cliniques aux symptômes les plus bruyants qui présentent ces graves complications infectieuses, la myocardite par exemple.

Pour nous, nous nous rappellerons toujours la mort en syncope d'une jeune femme d'apparence peu infectée et dont voici d'ailleurs l'observation :

OBSERVATION IX (personnelle).

Femme M..., 35 ans. Entre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le Dr Thoinot, salle Sainte-Monique, n° 22 le 29 août au soir.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels.

Se sentant très fatiguée cette malade a cessé tout travail depuis le 13 août. Le lendemain elle éprouvait, dit-elle, un malaise général : maux de tête et

en bas. Langue saburrale élargie au milieu. Insomnie depuis 4 jours seulement. Pas d'albumine dans les urines.

Le 31, 4 selles verdâtres, légère élévation de température 39°,6 le soir.

1^{er} septembre, 39°,5 selles.

Le 2, la température s'élève à 40° le soir. Le poulx très faible bat cependant à 120 pulsations à la minute.

La malade semble faiblir. Langue sèche.

Le 3, température 40° le soir 108 pulsations. On fait le sérodiagnostic suivant le procédé de Widal. La réaction se produit, d'une façon extemporanée aussi bien que dans les tubes de bouillon, avec une netteté remarquable.

Le 4, l'état général paraissait toujours le même et la maladie évoluait en somme assez normalement. La température du matin cependant ne fut que de 37°,5 et le poulx avait 112 pulsations. Brusquement la malade est prise vers les 10 heures du matin d'une syncope et meurt au bout d'une demi-heure malgré tous les efforts faits pour la relever (flagellations, frictions, injections d'éther, de caféine). Elle était au 19^e jour de sa maladie.

Le 5, autopsie. Lésions intestinales relativement peu marquées. Myocardite.

On eut pu croire a priori que cette femme jeune et vigoureuse ferait une fièvre typhoïde physiologique et surmonterait son infection. Nous

avons vu par quel brusque accident elle a été enlevée. Et nous ne pouvons nous empêcher de relever dans notre observation ces mots que nous écrivions sans avoir à ce moment aucune idée de séropronostic : « la réaction apparaît avec une netteté remarquable. »

De l'ensemble des faits, nous devons conclure toutefois que le séropronostic n'est pas encore établi.

CHAPITRE IV

ORIGINE ET NATURE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE.

Nous avons dit que de cette propriété agglutinante, M. Widal en a fait un procédé de diagnostic très heureux, mais qu'elle avait été vue d'abord par les observateurs à la recherche des lois d'immunité.

Nous rappellerons brièvement l'histoire de l'étude de l'immunité. Nous avons dit au début de notre travail les faits d'immunité dès longtemps connus par l'observation. Voyons quelle interprétation est venue leur donner la doctrine microbienne. On connaît la belle découverte que M. Metchnikoff a faite de la phagocytose : les cellules de notre organisme entrent en lutte avec les cellules étrangères que sont les microbes, elles les ensèrent, les englobent, les absorbent. Le pouvoir réfractaire d'un animal se mesure à l'activité de ses phagocytes.

Cette doctrine de la phagocytose si grande dans

ses conséquences nous ne saurions la suivre ici, pressé d'arriver à l'étude des humeurs : car c'est bien la théorie humorale de l'immunité qui, poursuivie et développée dans toutes ses conséquences, a déterminé les derniers travaux de Pfeiffer, et par, là la découverte de M. Widal.

On connaît l'expérience de Fodor, point de départ de toute la théorie humorale de l'immunité. Fodor vit que des bactériidies charbonneuses semées dans le sang d'un lapin fraîchement sacrifié dépérissaient d'abord avant de se multiplier : le sang exerçait sur elles une influence défavorable ; les humeurs avaient un état bactéricide. Dans sa simplicité, la théorie était trop absolue et trop affirmative ; et l'on parla ensuite des propriétés atténuantes des humeurs. Bouchard et Charrin réputent atténuante une humeur « si les agents qu'on y sème ne se développent ni en quantité, ni en qualité voulue ; les formes, les sécrétions peuvent être plus ou moins modifiées, *la pullulation entravée à des degrés divers sans que pour cela les microbes soient nécessairement tués* » (Charrin).

Enfin les humeurs n'agissent pas seulement sur le microbe ; elles agissent aussi sur la toxine par lui secrétée ; les humeurs ont un pouvoir antitoxique. Les retentissantes décou-

vertes de Behring et de Roux, sont trop présentes encore à tous les esprits, pour que nous voulions insister ici sur cette doctrine et sur la sérothérapie qui en a été le résultat si fécond.

Stern, le premier montra en 1892, qu'on pouvait immuniser contre la fièvre typhoïde les animaux en les inoculant avec le sérum des convalescents de fièvre typhoïde.

Pfeiffer, en 1895, faisait l'expérience fondamentale suivante : on mélange du sérum cholérique et du bouillon tout à fait inefficace ; après 20 minutes seulement de séjour dans la cavité péritonéale d'un cobaye sain, qu'on reprenne une goutte du mélange et qu'on l'ajoute à un tube de culture ; on a la réaction. (Qu'est-ce à dire, sinon que dans le sérum existe un « quelque chose » en quantité minime qui amène *in vitro* la transformation de la substance immunisante encore inactive en substance active, passagèrement acquise, tandis que, dans l'organisme, cette propriété doit attendre, pour se manifester, que l'action toxique soit éloignée.

Pfeiffer et Kolle reprennent, cette année, cette même expérience pour la fièvre typhoïde. Ils ont montré que le sérum des convalescents de fièvre typhoïde comme celui des animaux immunisés contre la fièvre typhoïde, injecté dans le péri-

toine de cobayes en même temps qu'une culture de bacilles d'Eberth possédait la propriété, que n'a pas aux mêmes doses le sérum normal, d'immobiliser, d'agglutiner et de déformer rapidement les microbes répandus dans la séreuse.

Faisons remarquer en passant qu'en même temps qu'ils faisaient là une étude expérimentale d'immunité, les auteurs annonçaient le moyen découvert par eux de différencier définitivement le bacille typhique du coli bacille. Mais nous aurons à revenir sur ce point.

Gruber (1) et Durham (2) ont fait connaître l'agglutination *in vitro*, le phénomène que nous avons posé en fait au commencement de ce travail.

La séroréaction d'immunité était établie. Pour en faire une séro-réaction d'infection, M. Widal n'eut qu'à développer la pensée qu'il avait eue dès 1892 et dont, avec M. Chantemesse il avait établi la justesse : qu'on pouvait employer pour immuniser les animaux, non seulement le sérum des *convalescents* de fièvre typhoïde, comme l'in-

(1) Grüber. Active und passive Immunitat gegen choléra und Typhus, etc. Wiener Klinische Wochenschrift, 1895 ; n° 11 et 12, page 183 et 201.

(2) Durham. Royal Society in London, 3 janvier 1896.

diquait Stern, mais aussi le sérum de malades encore *fébricitants*.

*
* *

Le sérum de malades infectés par certains microbes précipite *in vitro* ces mêmes microbes. Tel est le fait sur lequel il ne saurait y avoir divergence.

La valeur doctrinale et la valeur pratique en sont diversement jugées.

Et la cause première enfin du phénomène, la nature de ce « *quelque chose* » (Pfeiffer) qui détermine la réaction agglutinante, nous est absolument inconnue et nous n'avons que des hypothèses.

Avant même de connaître la composition de la substance nouvelle, les uns ont voulu qu'elle soit fixée aux leucocythés, les autres qu'elle soit répandue dans le sérum. Le débat n'a pas attendu le sérodiagnostic, c'est la vieille querelle à propos de l'immunité de la théorie phagocytaire et de la théorie humorale.

Au sens de Pfeiffer, autant qu'on en peut juger avec les difficultés inhérentes à l'expérimentation (et l'une de ces difficultés qui n'a jamais été signalée, dit Pfeiffer, c'est l'idiosyncrasie de certains animaux qui sont capables de supporter

une dose d'infection ou d'intoxication deux et trois fois plus forte qu'à l'habitude), il y a entre la propriété bactéricide et la propriété immunisante un peu les mêmes rapports et les mêmes différences — ce n'est qu'une comparaison — que les physiologistes connaissent, entre la glycose et le glycogène.

Il s'agit de savoir, demande l'auteur, si le principe de l'immunité est contenu tout entier dans la loi de Behring (les antitoxines). Pfeiffer ne le croit pas. Dans l'immunité cholérique et typhique, il se produit un changement spécifique de sérum, non par formation de substance bactéricide qui tue les éléments vivants de l'infection.

Les substances bactéricides du choléra sont très instables puisqu'il suffit pour les détruire de chauffer peu de temps à 55°; et cette instabilité qu'elles montrent *in vitro*, sans doute l'ont-elles de même dans l'organisme. Au contraire les toxines non immunisantes ont une stabilité, une persistance extraordinaire; on peut dire vraiment que l'organisme les enmagasine. La constatation de cette indépendance bien établie, détruit l'hypothèse de Behring et Ehrlich; ceux-ci, suivant l'expression de Buchner, considèrent toxines et antitoxines (du tétanos) comme devant se combiner et se neutraliser, à la ma-

nière de l'acide et de la base dans un verre à expérience, pour former un sel. Or, ne voyons-nous pas, au contraire, les premiers effets de la modification sanguine, se montrer au cinquième ou au huitième jour du choléra, tandis que le maximum du pouvoir empêchant, n'est pas atteint avant la troisième ou la quatrième semaine. En d'autres termes, maximum d'effet toxique dans les premiers jours; maximum de pouvoir immunisant au bout d'un mois. Les deux actions sont donc loin d'être concomitantes.

Pfeiffer n'admet en aucune façon la théorie phagocytaire défendue par Metchnikoff avec, dit-il, tant de conviction et de talent. Si la réaction était due à l'afflux, dans le péritoine du cobaye, de leucocytes chargés de la substance agglutinante, la réaction d'immunité serait d'autant plus forte, dans un liquide, que les leucocytes y seraient plus nombreux. Or, il n'y a pas toujours de leucocytes exsudés avec le sérum. Une chèvre injectée de choléra pendant toute une année, meurt 22 heures après l'injection en une fois de 500 tubes de culture fraîche très virulente de choléra. On examine immédiatement le lieu de l'injection et on y trouve une exsudation séreuse abondante avec de rares globules rouges et presque pas de leucocytes.

Quand un abcès se forme au point d'injection, les globules de pus sont sans action et la sérosité elle-même de l'abcès est bien moins active que le sérum sanguin.

En somme, deux choses paraissent résulter des expériences que nous avons jusqu'ici relatées.

C'est d'abord que la propriété agglutinante ne se fixe pas sur les globules blancs, mais est répandue dans le sérum.

C'est ensuite que la propriété agglutinante, quelle qu'elle soit, est très différente de la propriété bactéricide.

La séparation toutefois ne paraît pas devoir être maintenue aussi accusée entre l'action agglutinante et l'action bactéricide au sens de certains auteurs. C'est ainsi que M. Nicolas (1) apportait tout récemment à la société de Biologie le résultat d'expériences nouvelles sur l'action agglutinante du sérum antidiphtérique sur le bacille diphtérique. Il a vu que l'agglutination était suivie d'une atténuation très marquée de la virulence du microbe. Et M. Charrin (2) faisait le

(1) Nicolas. Atténuation du bacille de Lœffer ayant subi la réaction agglutinante par l'action du sérum antidiphtérique (Soc. de Biologie, 5 déc. 1896.)

(2) Charrin. Soc. de Biologie, 5 déc. 1896.

rapprochement des deux processus, l'un agglutinant, l'autre bactéricide, pour conclure que la réaction d'agglutination était non pas peut-être toute d'immunité, mais dépendante de cette immunité.

Quant aux propriétés chimiques, Pfeiffer qui a essayé de les déterminer avec Proskaner, nous dit ne pouvoir, même en raisonnant par analogie, en avoir aucune idée.

MM. Widal et Sicard (1) ayant constaté que la filtration sur bougie de porcelaine du sérum typhique fait perdre à ce sérum tout ou partie de son pouvoir agglutinatif, furent dès d'abord tentés de localiser aux albuminoïdes du sang et des diverses humeurs de l'économie (qui justement restent sur le filtre de porcelaine) la substance agglutinante. La conclusion des recherches chimiques qu'ils entreprirent en ce sens fut celle-ci : « Les substances albuminoïdes telles que le fibrogène, la globuline ou la caséine, isolées des humeurs d'un typhique, enlèvent à la liqueur primitive, la propriété agglutinante et la retiennent à leur profit ; elles l'abandonnent dans leurs solutions et la fixent de nouveau sur leur précipité.

(1) Widal et Sicard. Académie de Médecine, 29 septembre 1896.

Pour M. Arloing (1) les faits ne sont guère favorables à la conception d'une substance bactéricide unique répandue et préformée dans le sang des animaux neufs et vaccinés. Ou bien, il faut admettre que le contact de la substance préventive spécifique modifie profondément certaines des propriétés que celle-là possède, dans le sang des sujets neufs.

Les faits qui l'amènent à cette conclusion sont ceux-ci : si la réaction est tentée sur une émulsion de pneumo-bacilles dans l'eau distillée, stérilisée, elle ne se produit pas. Buchner (1), avait déjà constaté l'influence nuisible de l'eau sur la propriété bactéricide du sérum. M. Arloing ajoute qu'on peut rendre à la dilution du sérum dans l'eau son pouvoir agglutinant en ajoutant, deux heures encore après le mélange, quelques gouttes de solution de sel marin à 7 pour 1000, Buchner avait signalé l'innocuité, pour la substance bactéricide du sérum, de la solution de sel marin. Buchner concluait que la présence du sel marin, et sa présence en proportion physiologique, est nécessaire à l'action bactéricide du sérum. M. Arloing a pu rendre au sérum son pouvoir agglutinant en ajou-

(1) Arloing. Loco-citato.

(1) Buchner. Centralblatt für bakteriologie. 1889, page 817.

tant non seulement du chlorure de sodium et d'autres sels, par exemple du chlorure de potassium, du bicarbonate de soude, mais encore des matières organiques : du bouillon de viande simple, une solution de peptone à 7 0/0, de l'albumine d'œuf.

MM. Achard et Bensaude (1) admettant une substance diffusée dans le sérum, insistent sur la complexité de ces phénomènes de diffusion. Expérimentalement, par exemple, le filtre de porcelaine retient la substance agglutinante tandis que le papier parchemin d'un dialyseur la laisse passer. A plus forte raison les phénomènes sont-ils complexes dans l'organisme vivant. La preuve en est qu'on ne la retrouve pas dans toutes les humeurs (salive, suc gastrique, bile) et qu'elle peut varier même pour une humeur donnée d'un jour à l'autre chez le même sujet.

La seule conclusion en somme qui ressorte de cette longue discussion est toute négative : *la nature de la substance agglutinante est inconnue.*

(1) Achard et Bensaude, compte-rendu de l'Académie des sciences.

CHAPITRE V

SÉRODIAGNOSTIC DES INFECTIONS COLIENNES

Nous y insisterons peu, ayant dû déjà, à propos de la fièvre typhoïde, étudier indirectement beaucoup de ce qui touche au coli.

Nous l'avons vu : en même temps* que leur expérience fondamentale, d'injecter dans le péritoine d'un cobaye du sérum typhique et une culture d'Eberth, était une expérience d'immunité, Pfeiffer et Kolle y voyaient la preuve irréfutable, définitive, de la spécificité de l'un et de l'autre microbe. En effet, le bacille d'Eberth était agglutiné, le coli ne l'était pas.

Au contraire, avec une culture de coli-bacilles en bouillon, le sérum coli donne la réaction très intense même à la proportion de 1 0/0.

Pour faire passer ces données de l'expérimentation à la clinique, MM. Widal (1) et Sicard ont

(1) Widal. Communication faite au Congrès de Nancy, le 6 août 1896.

recherché cette agglutination du coli-bacille par le sérum de malades atteints d'affections coliques. Leurs recherches ont porté sur une douzaine de cas ; ils avaient choisi, parmi les affections où le coli est en cause, l'infection urinaire. Avec le sérum de trois de ces urinaires, les amas leur ont paru plus nombreux et plus volumineux qu'à l'ordinaire ; et le sérum des autres urinaires ne donna pas de réaction plus nette que le sérum de malades choisis par manière de contrôle : pneumonique, tuberculeux, etc.

De même, disait M. Widal « certains typhiques sont sujets à contracter par leurs plaies intestinales des infections secondaires à coli-bacilles. Il serait intéressant de rechercher d'une façon méthodique si le sérum de tel malade n'acquiert pas des qualités agglutinatives un peu plus énergiques vis-à-vis du coli-bacille.

Il est vrai que le sérum typhique a donné à Courmont des résultats qui, s'ils ne sont pas comparables à ceux du sérum coli par l'intensité de la précipitation, sont du moins analogues : il y a précipitation du coli par le sérum typhique.

Courmont a vu encore d'autres sérums pathologiques que le sérum des typhiques (sérum de tuberculose aiguë et aussi de sérum de cheval antidiphthérique), avoir une action coagulante

partielle identique sur le coli-bacille (cultures développées en présence du sérum.)

Le sérum d'un mouton neuf sans action appréciable (à 1 pour 10) sur le bacille d'Eberth a donné avec le bacille coli (à la dose de 1 pour 40) une réaction manifeste quoique bien moins nette que celle que produit le sérum coli.

Mais il y a plus, le sérum humain, qu'il provienne d'un typhoïdique, d'un individu bien portant ou d'un sujet atteint d'une maladie autre que la fièvre typhoïde, agit toujours sur les coli-bacilles en suspension dans un bouillon (Widal). La précipitation de coli-bacille par le sérum humain s'accompagne d'un aspect assez particulier; entre les amas, des bacilles se disposent en chaînettes.

Rodet explique l'action agglutinante de sérum humain quel qu'il soit, sur le coli par cette hypothèse qu'un sujet normal subit une certaine influence immunisante de la part de son propre coli-bacille.

CHAPITRE VI

SÉRODIAGNOSTIC DU CHOLÉRA ASIATIQUE

Les travaux de Pfeiffer portèrent d'abord, nous l'avons vu, sur l'immunité du choléra. M. Widal fit la première application de son idée de sérodiagnostic à la fièvre typhoïde. L'idée de rechercher chez l'homme le sérodiagnostic dans ce choléra de l'étude de qui était sorti le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde se présenta tout d'abord à MM. Achard et Bensaude (1). Ils se procurèrent le sérum de onze malades atteints du choléra au cours de l'épidémie qui régnait en Egypte. La plupart des échantillons de sang étaient dans un état de conservation parfaite au moment où MM. Achard et Bensaude en prélevèrent le sérum, et si quelques-uns paraissaient un peu altérés, la réaction n'en fut pas moins nette; on sait de même qu'un commencement de putréfaction

(1) Achard et Bensaude. Sérodiagnostic du choléra asiatique chez l'homme. *Revue médicale*, 26 sept. 1896, p. 504.

n'arrête pas la réaction agglutinante pour la fièvre typhoïde.

La double technique fut employée, celle du procédé lent à l'étuve et celle de la réaction extemporanée.

Sur les onze cas examinés, l'examen fut positif dix fois. Du seul cas négatif, on ne saurait s'étonner quand on songe aux mauvaises conditions, en somme, dans lesquelles a été faite l'expérience. La plupart des échantillons de sang étaient accompagnés d'un échantillon de selles cholériques, si bien que le diagnostic bactériologique pût être porté en contrôle en même temps que le sérodiagnostic.

La contre-expérimentation a porté sur quinze malades, atteints d'affections diverses, et sur un homme bien portant. La réaction a été négative. Il y a eu seulement avec le sérum de deux malades urémiques formation « d'amas peu nombreux et qui, en somme, n'étaient point comparables à ceux observés avec le sérum des cholériques. » Ce commencement de réaction montre toutefois qu'il faut, comme pour la fièvre typhoïde, ne considérer réaction positive que celles qui sont absolument démonstratives.

Sur les dix cas d'agglutination, celle-ci s'est montrée : deux fois au premier jour de la mala-

die, quatre fois au deuxième, trois fois au troisième, et une fois au quatrième. La réaction paraît donc bien plus précoce qu'elle ne l'est dans la fièvre typhoïde. Cela n'a pas lieu de surprendre si l'on songe à la rapidité de l'infection cholérique : et le phénomène de l'agglutination est une réaction d'infection.

Si le sérum cholérique est sans action, est de moindre action, du moins, sur d'autres microbes que le vibron cholérique, y a-t-il, au contraire, d'autres sérums qui agglutinent le vibron cholérique ?

L'expérimentation n'a pas été faite avec des sérums, mais bien, chose non moins intéressante, avec une substance chimique inorganique, la chrysoïdine.

Blachstein (1) introduit dans trois centimètres cubes d'eau stérilisée une trace de culture cholérique de 24 heures sur agar : le liquide devient uniformément trouble, lactescent. Si on ajoute alors à ces trois centimètres cubes d'eau stérilisée, chargée de bacilles cholériques, dix gouttes d'une solution de chrysoïdine dans la proportion suivante : solution alcoolique de chrysoïdine à

(1) Blachstein. Münch. med. Wochenschr. 3 et 10 nov. 1896. Nos 44 et 45, page 1067.

2,5 0/0, 10 centimètres cubes, eau distillée 20 centimètres cubes, on voit, au bout de 10 à 15 minutes, de véritables flocons se former ; et, au bout d'une heure, tous les grumeaux sont précipités au fond de l'éprouvette en même temps qu'est clarifié le liquide. On peut porter à l'étuve à 37°, et la réaction gagne alors, non pas en netteté, mais en rapidité. Cette action agglutinante de la chrysoïdine sur le vibrion cholérique paraît à M. Blachstein absolument spécifique ; elle ne se produit pas, en effet, avec d'autres vibrions que le vibrion cholérique, et elle n'est produite sur le vibrion cholérique par aucune autre substance chimique même très voisine de la chrysoïdine.

CHAPITRE VII

SÉRODIAGNOSTIC DE LA DIPHTHÉRIE.

M. Nicolas (1) avait montré en 1895 que le sérum de cheval immunisé contre le bacille de Löffler était doué d'un pouvoir bactéricide indéniable à l'égard de cet agent pathogène « pouvoir bactéricide qui se traduit par l'affaiblissement graduel et la perte de la virulence et de la végétabilité du microbe ensemencé et cultivé en générations successives dans le sérum immunisant. »

M. Nicolas a repris ses expériences au point de vue du phénomène de l'agglutination (2).

Dans une première série d'expériences, M. Nicolas ajoute à une culture en bouillon bien développée de bacilles de Löffler, pour un centimètre cube, trois gouttes d'un sérum dont le pouvoir immunisant est supérieur à 1/50.000^e.

(1) Nicolas. Compte rendu de la Société de Biologie. 5 décembre 1895.

(2) Nicolas. Compte rendu de la Société de Biologie, 31 juillet 1896, et Lyon Médical, 27 septembre 1896.

Au bout d'une heure et demie à deux heures, des grumeaux commencent à se former au sein du liquide, indiquant l'agglomération des bacilles, au bout de quatre à cinq heures, les grumeaux sont tombés assez pour que la partie supérieure de la culture soit éclairée ; et au bout de 18 à 24 heures la limpidité de tout le tube est parfaite.

La réaction extemporanée faite avec les mêmes proportions que pour la fièvre typhoïde « 10 gouttes de culture et 1 goutte de sérum, amènent l'agglutination en quelques minutes. »

Les expériences de contrôle n'ont pas été négligées et elles ont donné des résultats négatifs, soit avec le procédé lent, soit avec le procédé extemporané.

Dans une seconde série d'expériences, M. Nicolas, avec le procédé lent, a toujours obtenu la réaction agglutinante pour un sérum antidiphthérique, jamais par un sérum normal, en ensemençant un tube de bouillon, en même temps qu'il y ajoute le sérum. Dans quelques cas, il eut bien, à la surface du bouillon, additionné de sérum antidiphthérique, une mince pellicule, mais les grumeaux étaient au fond et le milieu restait limpide.

L'examen microscopique montre, avec le sérum normal, les bacilles de Löffler « avec leur

aspect typique de petits groupes de 4, 5, 6 éléments disposés parallèlement sous des angles variables, » et au contraire avec le sérum antidiphthéritique, de gros agglomérats de bacilles plus ou moins déformés.

Et la première conclusion de M. Nicolas est la suivante : le sérum antidiphthérique produit d'une façon extrêmement nette la réaction de Grüber, c'est-à-dire le phénomène de l'agglutination, lorsqu'on le fait agir sur des cultures en bouillon de Löffler déjà développées ou en voie de développement. — Le sérum de cheval normal essayé comparativement ne produit aucun phénomène semblable. La réaction a donc un certain caractère de spécificité.

Si le phénomène est constant, avec le bacille de Löffler, n'existe-t-il pas avec d'autres bacilles ? M. Nicolas a essayé avec le sérum antidiphthérique l'agglutination du bacille d'Eberth, du bacille pyocyanique et du coli. La réaction a été nulle avec l'Eberth et le pyocyanique. Le coli a donné une légère réaction : quelques grumeaux se sont formés mais ils sont restés en suspension dans le liquide qui ne s'est pas éclairci.

Sans vouloir faire une assimilation entre deux ordres de phénomènes que tout ce que nous

savons jusqu'à présent nous montrent assez différents, on peut du moins faire un rapprochement; et nous rappellerons ici que le sérum antidiphtérique n'a pas paru à Cantu (de Pavie) sans action dans le traitement de la pneumonie fibrineuse et de la tuberculose pulmonaire; en d'autres termes, le sérum antidiphtérique a reconnu dans l'organisme le pneumocoque et le bacille tuberculeux. Au contraire, chez les malades atteints de fièvre typhoïde, d'érysipèle, de rhumatisme articulaire aigu ou de fièvre paludéenne, le sérum antidiphtérique ne s'est montré d'aucune utilité.

Rapportons en deux mots à propos de cette séroréaction expérimentale de la diphtérie, les expériences de Schmid et Pflanz (1) sur la présence des antitoxines diphtériques dans le lait de femme. Il y a là un rapprochement à faire avec l'action antitoxique qu'on reconnaît depuis les recherches de M. Bordet au sérum d'animaux sains.

Des cobayes injectés avec du lait de femme ont résisté à une injection de toxine diphtérique qui eût été autrement mortelle.

(1) Schmid et Pflanz, *Wine Klin. Wochenschr.* 15 oct 1896. n° 46.

CHAPITRE VIII

SÉRODIAGNOSTIC D'AUTRES INFECTIONS

Dès la première communication, M. Widal escomptait la possibilité du sérodiagnostic pour d'autres maladies. Nous venons de voir comment le sérodiagnostic a été appliqué avec succès aux affections coliennes, au choléra, expérimentalement à la diphtérie. — Au congrès de Nancy, M. Widal ajoutait avoir essayé sans résultat la méthode agglutinante dans la pneumonie et les infections à streptocoques.

Il nous paraît intéressant de rapporter ici le résultat obtenu par M. Arloing (1) chez des animaux expérimentalement infectés de bacille péripneumonique : « J'avais préparé une génisse dans le but de faire des essais d'immunisation contre la péripneumonie avec du sérum. Cette bête avait reçu, dans l'espace de cinq mois, en injectionssous-cutanéesgraduées, 800centimètres

(1) Arloing, Lyon médical, 5 juillet, page 339.

cubes de sérosité pulmonaire empruntée à des lésions péripneumoniques. A la fin, elle supportait très bien 20 centimètres cubes de sérosité donnés en une seule injection. Durant l'expérience, elle a reçu aussi quelques centimètres cubes de cultures de pneumo-bacilles, mais en quantité presque négligeable relativement à celle de la sérosité pulmonaire.

Le sérum sanguin de la dite génisse produit la réaction de MM. Gruber et Durham avec la plus grande netteté sur les émulsions en bouillon et dans l'eau salée à 7 0/0 du pneumobacille. Moins de quinze minutes après le mélange, on saisit le phénomène de l'agglutination ; en moins d'une demi-heure, les grumeaux commencent à tomber au fond du tube de verre ; en une heure et demie, les deux tiers de la colonne liquide sont déjà clarifiés et limpides.

A ce moment, quelques groupes de bacilles se colorent à peine par la thionine. Cette modification s'accuse beaucoup plus avec le temps. Le lendemain, elle coexiste avec la résolution en granulations de beaucoup d'individus.

Bien que le sérum soit recueilli depuis le mois de février, son pouvoir bactéricide est tel qu'il entraîne la réaction à la dose de 10 milligrammes, c'est-à-dire dilué à 1/200^e.

Le sérum d'une génisse normale réagit à peine et lentement sur la même émulsion.

« L'action du sérum immunisé ne s'exerce pas sur un microbe autre que le pneumo-bacille retiré par moi d'une lésion coccygienne consécutive à une inoculation willemsienne.

J'ai trouvé un pouvoir bactéricide moins intense dans le sérum d'une vache inoculée depuis six semaines par le procédé Willems et dont la queue offrait un très léger accident consécutif et, à un degré plus élevé, dans le sérum d'une autre vache portant un accident coccygien très développé. »

CONCLUSIONS

1° Le sérodiagnostic est la conclusion naturelle, logique, des connaissances successivement acquises du déterminisme des maladies, par la bactériologie.

2° Le sérodiagnostic est à considérer au point de vue doctrinal et au point de vue pratique.

3° Au point de vue doctrinal, c'est, en faveur de la spécificité, non pas une preuve absolue, aujourd'hui où nous devons compter encore avec les causes d'erreur, mais, du moins, un argument d'extrême valeur.

4° Dans la fièvre typhoïde, le sérodiagnostic positif et parfaitement net, permet d'affirmer la maladie ; — le sérodiagnostic négatif fournit une extrême probabilité contre le diagnostic de fièvre typhoïde (Widal).

Le séropronostic n'est pas encore établi.

5° Dans l'infection coli-bacillaire, le sérum coli-bacillaire possède le pouvoir agglutinant.

Les expériences de contrôle ont, naturellement,

porté, d'abord, sur l'agglutination comparée du bacille d'Eberth et du coli-bacille avec l'un et l'autre sérum. Le sérodiagnostic garde sa valeur, si on considère la réaction, non comme une réaction brutale, qualitative seulement, mais bien comme une réaction qui a ses degrés, une réaction quantitative.

6° Dans le choléra, le sérum cholérique possède le pouvoir agglutinant.

7° Dans la diphtérie, le sérum antidiphtérique possède le pouvoir agglutinant.

8° Dans les autres infections, cette méthode du sérodiagnostic sera sans doute applicable (Widal),

9° La nature de la substance agglutinante est inconnue.

Vu par le Président de la Thèse,

PROUST

Vu, le Doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

GRÉARD

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

- ACHARD. — Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde (Bull. et mém. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 3 S. XIII, 649, 657.
- ACHARD et BENS AUDE. — Compte-rendu de l'Académie des Sciences.
- ACHARD et BENS AUDE. — Sur l'agglutination des divers échantillons de bacilles d'Eberth et de bacilles paratyphiques (Presse médicale, 5 novembre 1896).
- ACHARD et BENS AUDE. — Fièvre typhoïde chez une nourrice; agglutination du bacille d'Eberth par le lait. (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 3 S. XIII, p. 679, 681.)
- ACHARD et BENS AUDE. — Sérodiagnostic du choléra asiatique chez l'homme. (Presse médicale, 26 septembre 1896.
- ANDERSON. — Typhoïde fever. Maryland. M. J. Balt. 1895-96 XXXIV, p. 181, 183.
- ARLOING. — Lyon médical, 5 juillet, p. 339.
- BORGER. — Zur Behandlung des Typhus abdominalis mit antitoxischem Hammelserum. Deutsche m d. Wochenschrift. Leipzig und Berlin, 1896, XXII, 132.
- Büx (Joseph). — Ein Beitrag zur bakteriologischen Typhus-Diagnose. Wurtzburg, 1896. P. Scheiner, 35, p. 8.
- BUCHNER. — Centralblatt für bac. 1889, p. 817.
- BLACHSTEIN. — Münch. med. Wochenschr., 3 et 10 nov. 1896, Nos 44 et 45, page 1067.

- CHARRIN et ROGER. — Les propriétés microbicides du sérum.
Gazette hebdomadaire, 20 décembre 1889.
- CHANTEMESSE et WIDAL. — Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. (Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 773.)
- CORRE — Traité des maladies typhiques des pays chauds.
- CATRIN. — Soc. méd. des Hôpitaux, 16 octobre 1896.
- CHAMBRELENT et SAINT-PHILIPPE. — Société d'obstétrique et gynécologique de Bordeaux, novembre 1896.
- COMBEMALE. — Diagnostic différentiel pratique entre la fièvre typhoïde et le typhus exanthématique. Nord médical, Lille, 1894-95, p. 237.
- COURMONT (P.). — Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Action du sérum des typhiques sur les cultures du bacille d'Eberth, du bacille coli et d'autres bacilles. Province méd. Lyon 1896, X, 386.
- COURMONT (P.). — Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Action du sérum des typhiques sur les cultures du bacille d'Eberth, du bacille coli et d'autres microbes. Compte-rendu de la Société de Biologie. Paris, 1896, 10, S. III, 819-821.
- CRUCKSHANK (G. R.). — The serodiagnostic of typhoid fever. Canad. Prat. Toronto, 1896, XXI, 371-376.
- DIEULAFOY. — Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Bull. de l'Acad. de Paris, 1896, 3 s. XXXVI, 7-12.
- DU CAZAL. — Fièvre typhoïde et tuberculose aiguë. Revue gén. de clinique et de thérap. Paris, 1896, X, 17-20.
- DU CAZAL. — Fièvre typhoïde et tuberculose aiguë. Revue pratique des travaux de Méd. Paris, 1896, LIII, 42, 44.
- DUMAS (P.). — Le sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1896.
- DUPAQUIER (E. M.). — Serodiagnosis of typhoid fever. W. Orl. M. 1 S. J. 1896-97, XLIX, 157.

- DURHAM. — Royal Society in London. 3 janvier 1896.
- ETIENNE. — Absence de la réaction agglutinante par le sang d'un fœtus issu d'une mère morte de fièvre typhoïde hypertoxique.
- FODOR. — Deutsche med. Woch. 1887, n° 34.
- GRÜBER. — Active und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, etc. Wiener klinische Wochenschrift, 1895, n. 11 et 12, p. 183 et 201.
- HORREL (C. B.). — On diagnostic especially of typhoid fever (Fevria med. J. 1896, i. 333, 338).
- JOSUE et CLERC. — Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic. Autopsie. (Bull. Société anatomique, fasc. XVIII, 1896.)
- KELSH. — Bulletin de l'Académie de Médecine, 2 déc. 1896, sur la genèse autochtone des maladies infectieuses.
- LEMIRE (G.). — La sérothérapie antityphique. Pratique Journal. Lille, 1895-96, 6, 1, 131-134.
- LEMOINE (G. H.). — Présence du bacille d'Eberth dans les selles d'un homme atteint de tuberculose aiguë; sérodiagnostic négatif. Bull. et Mém. de Société méd. des Hôpitaux de Paris, 1896. 3 S. XIII, 675-679. Sérodiagnostic dans les fièvres typhoïdes légères abortives et dans les embarras gastriques fébriles. Même Journal, 669-671.
- LICÉAGA. — Un ensayo de sero terapia en el tifo. Gaz. med. Mexico, 1896, XXXIII, 49-72.
- LOEFFLER (F.) und R. ABEL. — Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkœrper im Blutetypus und Coli immunicirte Thiere. Centralblatt für Bakteriologie, etc. I. Abth. Iéna, 1896, XIX, 51-70.
- MÉNÉTRIER. — Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Réaction agglutinative du sérum sanguin. Pas de réaction agglutinante du sérum de l'épanchement. Société méd. des Hôpitaux, 4 décembre 1896.

- MILLS (A). — A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Clinique de Brux., 1896, 509-512.
- MURCHISON. — Contribution to the etiology of continued fevers. (Med. chir. trans. 1858.)
- MOSSÉ et DACLIC. — Action agglutinante du colostrum sur le bacille d'Eberth. (Travail présenté par M. Beclère. Bull. Soc. méd. des Hôp., 3 décembre 1896, page 818.
- NICOLAS. — Compte-rendu de la Société de Biologie, 5 décembre 1895.
- NICOLAS. — Compte-rendu de la Société de Biologie, 3 juillet 1896, et Lyon Médical, 27 septembre 1899.
- NICOLAS (C.). — L'action des sérums préventifs et thérapeutiques sur les microbes et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Normandie Médicale. Rouen, 1896. XI, 337-334.
- NICOLLE (L.) et A. HALIPRÉ. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde : modification du procédé de M. Widal. Presse Méd. Paris, 1896, 354.
- Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Journal de Méd. et Chir. pratiques. Paris, 1896, LXVII, 533-538.
- NICOLLE et HALIPRÉ. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Nouveau cas. Emploi du bouillon phénique. Normandie Médicale. Rouen, 1896, XI, 383-409.
- NICOLLE et HALIPRÉ. — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Normandie médicale. 7 décembre 1896.
- PRINGLE. — Maladie des armées, 1780.
- PRESSÉ MÉDICALE. — Enquête canadienne sur le sérodiagnostic, 24 octobre 1886.
- PFEIFFER (R.) und W. KOLLE. — Zur differential Diagnose der Typhusbacillen vermittels Serums der gegen Typhus immunisirten Thiere. Deutsche med. Wochenschrift. Leipzig und Berlin, 1896, XXII, p. 186.

- PFEIFFER (R.) — Mittheilung über einige Beziehungen der spezifischen Bakterien. Centralbl. für Bakteriöl., etc. Iéna, II, 281-253, 1896.
- PFEIFFER (R.). — Deutsche med. Wochenschrift, 1896, nos 7 et 8.
- PFEIFFER et KOLLE. — Ueber die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. Zeitschrift für Hyg. Band XXI, Band XVII.
- PFEIFFER et KOLLE. — Zur differential Diagnose der Typhusbacillen vermittels Sérums der gegen Typhus immunisirten Thiere. Deutsche med. Wochenschrift, 19 mars 1896, page 185. ¹
- RENDU. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1896, 3. S. XIII, 587-589.
- SANARELLI. — Etude sur la fièvre typhoïde expérimentale. 3^e mémoire. Annales de l'Institut Pasteur. Juin 1894.
- SERVOLLES. — Thèse Paris 1882 sur l'étude comparative de la fièvre typhoïde chez l'homme et chez le cheval.
- TATTI S. — Bacteriologia de la fièvre tifoidea. Experiencias i estudios comparativos entre el bacilo de Eberth i el bacilo coli commune. Buenos-Aires, 1895-96, II, 395, 399.
- TATTI. — Diagnóstico bacteriológico rápido en la fiebre tifoidea ; procedimiento de Elsner. Rev. soc. méd. Argent. Buenos-Aires, 1896, V. 73-77.
- THIERCELIN et LENOBLE. — Action agglutinative du lait d'une typhique sur les cultures de bacille d'Eberth. Presse méd. Paris, 1896, p. 374.
- THIROLOIX. — Presse médicale, 5 novembre 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.
- THOINOT et CAVASSE. — Société médicale des Hôpitaux, 11 décembre 1896.

- VAILLARD.— De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos sur le virus de cette maladie. Annales de l'Institut Pasteur, 1892.
- WIDAL F. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde à propos d'une modification proposée par MM. Nicolle et Halipré. Presse méd., Paris, 1896, 357-359, et Bull. et Mém. soc. méd. des Hôp. de Paris, 1896, 3 S. XIII, 561, 566.
- WIDAL et SICARD. — Recherches de la réaction agglutinative dans le sang et le sérum desséchés des typhiques et dans la sérosité des vésications. Bull. et Mém. Société méd. des Hôp. de Paris, 1896, 3 S. XIII, 681.
- WIDAL. — Bulletin et Mémoire de la Soc. médicale des Hôp. de Paris, 1896, page 561.
- WIDAL et SICARD. — Académie de Médecine, 29 sept. 1896.
- WIDAL et SICARD. — Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. Soc. de Biologie, 28 novembre 1896 et Presse Médicale, 2 décembre 1896.
- WIDAL. — Communication faite au Congrès de Nancy le 6 août 1896.

